

University of Groningen

Over krop en over leeftijdsveranderingen, knobbels en eigenaardige celgroepjes in de schildklier te Groningen

Stibbe, Paul Dagobert

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1938

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Stibbe, P. D. (1938). *Over krop en over leeftijdsveranderingen, knobbels en eigenaardige celgroepjes in de schildklier te Groningen*. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

1928
OVER KROP
EN OVER LEEFTIJDVERANDERINGEN,
KNOBBELS EN EIGENAARDIGE
CELGROEPJES IN DE SCHILDKLIER
TE GRONINGEN



P. D. STIBBE

OVER KROP EN OVER LEEFTIJDVERANDERINGEN, KNOBBELS EN
EIGENAARDIGE CELGROEPJES IN DE SCHILDKLIER TE GRONINGEN

STELLINGEN.

1.

De leucaemieën behoren tot de kwaadaardige gezwellen.

2.

Het is dringend noodzakelijk proeven te nemen met prophylactische vaccinatie tegen influenza door middel van geformaliseerd influenza-virus.

3.

Alvorens over te gaan tot het wegnemen van een slecht werkende nier, bedenke men, dat door drainage van het nierbekken de functie zich dikwijls nog in aanzienlijke mate kan herstellen.

4.

Het is niet juist, om bij de syphilis te spreken van verschillende „stadia” in het beloop van de ziekte.

5.

Het bacteriologische onderzoek van door sternumpunctie verkregen beenmerg kan bij koortsende zieken waardevolle gegevens leveren voor het stellen van een diagnose.

6.

Het optreden van de anaemie der te vroeg geborenen kan door toediening van ijzer niet worden verhinderd.

7.

In bepaalde gevallen van placenta praevia is het gebruik van de „Kopfschwartzange” („Galea-Zange” of „scalp-forceps” van Willett) te verkiezen boven de toepassing van andere behandelingsmethoden.

8.

Het is waarschijnlijk, dat de indicatie voor de insulineshock- en cardiazolshock-therapie in de toekomst niet beperkt zal blijven tot de dementia praecox.

OVER KROP
EN OVER LEEFTIJDVERANDERINGEN, KNOBBELS EN
EIGENAARDIGE CELGROEPJES IN DE SCHILDKLIER
TE GRONINGEN.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN,
OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. K. SNEYDERS
DE VOGEL, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP MAANDAG 27 JUNI 1938, DES
NAMIDDAGS TE 3 UUR PRECIES

DOOR
PAUL DAGOBERT STIBBE
ARTS
GEBOREN TE MEPPEL.

DRUKKERIJ J. A. BOOM & ZOON - MEPPEL.

AAN MIJN OUDERS

VOORWOORD.

Bij het beëindigen van dit proefschrift komt mij nog eens duidelijk voor oogen, hoeveel ik aan U verschuldigd ben, Oud-Hooggeleerden, Hooggeleerden, Lectoren en Privaat-Dozenten der Utrechtsche Universiteit, die aan mijn vorming tot arts hebben bijgedragen. Het is mij dan ook een behoefte U hiervoor te bedanken.

Hooggeleerde Vos, Hooggeachte Promotor. Tijdens mijn assistentschap in Uw laboratorium heb ik mijn inzichten in de ziekteleer aanzienlijk kunnen uitbreiden. Ondanks mijn nog korte werkzaamheid in de kliniek, besef ik reeds thans hoe groot de waarde is van de kennis, die ik onder Uw leiding mocht vergaren. Moge zij aan mijne patiënten ten goede komen! Grooten dank ben ik U bovendien verschuldigd voor de vele hulp op wetenschappelijk-litterair- en artistiek gebied, die Gij mij bij het bewerken van dit proefschrift hebt willen verleen.

Voor de adviezen, die Gij, Hooggeleerde de Burlet en Gij, Hooggeleerde de Haan mij hebt willen geven, ben ik U zeer erkentelijk.

Hooggeleerde de Langen. Hoewel ik slechts sinds korten tijd onder Uw leiding de inwendige geneeskunde kan bestudeeren, wil ik hier reeds doen uitkomen, dat ik het als een groot voorrecht beschouw in Uw kliniek te mogen werken.

Dat Gij, Zeergeleerde Hulst, mij hiertoe in de gelegenheid hebt gesteld, stemt mij tot groote dankbaarheid.

Bij het bewerken van dit proefschrift heb ik veel steun van U, Zeergeleerde Behr, mogen ondervinden. Steeds weer waart Gij bereid mij met raad en daad terzijde te staan en mij van Uw ervaring te laten profiteeren. Wees verzekerd van mijn groote erkentelijkheid.

Ook het Personeel van het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen komt een woord van welgemeenden dank toe, in het bijzonder aan U, Mejuffrouw Jansonius en aan U, Geachte van Driessen en Elzinga. Veel werk hebt Gij allen, ondanks Uw drukke bezigheden, mij uit handen genomen.

Rest mij, mijn Collegae uit „mijn Groningschen tijd” dank te zeggen voor de aangename samenwerking.

INHOUD.

	BLZ.
Inleiding	1
HOOFDSTUK I Bouw van de normale schildklier	4
HOOFDSTUK II De schildklier van pasgeborenen en van kinderen	9
HOOFDSTUK III De schildklier van volwassenen	29
HOOFDSTUK IV De schildklier met knobbels	35
HOOFDSTUK V Eigenaardige celhoopjes in de schildklier	63
HOOFDSTUK VI Geographisch-pathologische onder- zoekingen	88
SAMENVATTING	107
SUMMARY	111
ZUSAMMENFASSUNG	115
LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITTERATUUR	119

INLEIDING.

Hoewel in Nederland reeds vele en uitgebreide onderzoeken over het kropvraagstuk zijn verricht, beschikken we toch nog pas over enkele nauwkeurige gegevens uit de drie Noordelijke provinciën. Algemeen wordt aangenomen, dat deze ziekte hier zelden zou voorkomen. Slechts over haar veelvuldigheid bij recruten en over die bij schoolkinderen uit enkele ver vaneenliggende dorpen zijn wij nader ingelicht.

Daar de Noordelijke universiteitsstad een groote aantrekkingskracht uitoefent op de bewoners van een groot gedeelte der provinciën Groningen, Friesland en Drenthe en daar bovendien de vermenging van de bevolking van dit door de Noordzee en door Duitschland vrij scherp begrensde gebied met die van naburige streken veel geringer is dan elders in Nederland, biedt het Pathologisch Anatomisch Laboratorium te Groningen een bij uitstek gunstige gelegenheid om een poging te ondernemen, deze gebrekkige kennis aan te vullen.

Professor V o s, die in Indië groote belangstelling had getoond voor het kropvraagstuk, heeft dan ook spoedig na zijn komst in Groningen door zijn toenmaligen assistent J. J. O k k e r een onderzoek laten instellen naar de verbreiding van struma hier in de omstreken. Doordat O k k e r kort na het begin daarvan naar elders vertrokken is, werd mij de taak opgedragen zijn juist begonnen werk voort te zetten.

Het spreekt wel vanzelf, dat het onmogelijk is, in den beperkten tijd, die gewoonlijk voor het bewerken van een proefschrift ter beschikking staat, alles wat met het kropvraagstuk samenhangt, tegelijkertijd in zijn gezichtskring te betrekken. Hier kan daarom slechts hoofdzakelijk een beschrijving worden gegeven van een aantal waarnemingen bij een onderzoek van 385 schildklieren, welke bij de routine-obducties in het laboratorium zijn uitgenomen. Nadat het gewicht was bepaald, werden zij in 5 % formaline gefixeerd. Later werden zij macroscopisch en microscopisch onderzocht, waarbij vooral is gelet op de aanwezigheid van knobbelige aandoeningen, welke in dit orgaan veelvuldig voorkomen.

Het is nu eenmaal gewoonte, dat in een verhandeling over het vóórkomen van struma een aantal cijfers worden gegeven over het gemiddelde gewicht van de schildklier en over het aantal gevonden knobbels in verschillende leeftijdsklassen. Daardoor immers wordt het mogelijk den ernst der zelf waargenomen afwijkingen met dien in andere gebieden te vergelijken. Ook ik heb mij aan deze goede gewoonte niet willen onttrekken. Daar het onderzochte materiaal

evenwel niet zóó groot is, dat men er nauwkeurige gevolgtrekkingen uit zou mogen maken, heb ik gemeend afstand te kunnen doen van de door de statistiekleer geëischte berekening van de waarschijnlijk foute. De cijfers bedoelen immers slechts een indruk te geven van den bestaanden toestand en maken hoegenaamd geen aanspraak op algemeene geldigheid.

Wanneer een onderzoeker zich uitsluitend beperkt tot het geven van een verslag over hetgeen hij heeft waargenomen, is het resultaat doorgaans zoowel voor den lezer als voor hemzelf weinig bevredigend. De vraag immers naar de beteekenis der gevonden verschijnselen en naar het verband met de uitkomsten van anderen zal natuurlijk beiden voor oogen zweven. Al hebben velen reeds hun aandacht gewijd aan de talloze problemen welke met de schildklier verband houden en al is de wetenschap daardoor verrijkt met een aanzienlijk aantal feiten, toch ontbreekt er nog zeer veel aan de kennis over bouw en functie niet alleen van het ziekelijk veranderde, maar ook vooral van het normale orgaan. Hieraan indachtig heb ik getracht om, steunende op eigen waarnemingen, mij althans over een gedeelte der vraagstukken, welke de normale schildklier betreffen en waarover de opvattingen nog wijd uiteenloopen, een zelfstandig oordeel te vormen. Daartoe was het noodzakelijk, het onderzoek in verschillende richtingen uit te breiden, hoewel deze met het oorspronkelijke doel van dit proefschrift slechts in verwijderd verband staan.

Wanneer men zich rekenschap tracht te geven, hoe de verschillende afwijkingen ontstaan, welke zoo dikwijls in het orgaan worden aangetroffen en welke door vele onderzoekers in nauw verband met het kropvraagstuk worden gebracht, strandt men steeds op de nog onvoldoende kennis van de ontwikkeling der normale schildklier. In de overtuiging, dat men de morphogenese der knobbelige schildklierafwijkingen nooit zal kunnen begrijpen, vooraleer men zich een voorstelling heeft kunnen maken over de groeiwijze van het normale orgaan, heb ik een poging gewaagd, door het bestudeeren van het normale groeiproces in de schildklieren van kinderen van verschillenden leeftijd, iets te kunnen begrijpen van het gebeuren bij den ziekelijken groei en ik meen er in geslaagd te zijn, althans eenig verband tusschen deze twee verschijnselen te kunnen aantonen.

Bij het stelselmatig onderzoek der „normale” schildklieren ben ik herhaaldelijk eigenaardige celgroepjes tegengekomen, welke weliswaar door verschillende onderzoekers zijn opgemerkt, maar waaraan in de litteratuur toch weinig aandacht is besteed. Over het wezen dezer vormsels heerschen zeer verschillende opvattingen. Ribbert heeft indertijd de meening verkondigd, dat het de kiemen zouden zijn, waaruit later adenomen kunnen ontstaan. In

alle verhandelingen over het ontstaan der blastomateuze knobbels in de schildklier worden aan deze „adenoomkiemen” van R i b b e r t gewoonlijk eenige zinnen gewijd. Daar ze bij mijn onderzoek betrekkelijk vaak zijn aangetroffen, heb ik niet kunnen nalaten, te trachten, mij een persoonlijk oordeel daaromtrent te vormen.

Na aldus een paar maal een zijpad te zijn ingeslagen — waardoor men wellicht den indruk zou kunnen krijgen, dat het eigenlijke doel van dit proefschrift uit het oog zou zijn verloren — heb ik het onderzoek naar de veelvuldigheid en de verbreiding van krop in de omstreken van Groningen verder vervolgd. Het is een algemeen aanvaarde meening, dat krop slechts zelden in de nabijheid van de zee voorkomt, terwijl de oude, fel bestreden veronderstelling van B i r c h e r, dat het optreden van deze ziekte in een bepaalde streek met de geologische geaardheid daarvan zou samenhangen, nog allermint in het vergeetboek is geraakt. Daar het materiaal, dat mij ter beschikking stond, uit een gebied stamt, hetwelk aan zee grenst en een zeer wisselende bodemgesteldheid heeft, heb ik de fraaie gelegenheid om deze opvattingen te toetsen niet voorbij laten gaan. Inderdaad is gebleken dat deze bij eerste kennismaking wel zeer uiteenlopende factoren met het ontstaan van krop verband houden, zij het ook eenigszins op andere wijze dan B i r c h e r zich aanvankelijk heeft voorgesteld.

Al ben ik mij bewust, dat men het onderwerp van deze studie ook nog op allerlei andere wijzen zou moeten bewerken, toch kunnen wellicht de verzamelde gegevens reeds van nut zijn voor hen, die zich in de toekomst met het kropvraagstuk zullen bezighouden.

HOOFDSTUK I.

BOUW VAN DE NORMALE SCHILDKLIER.

Voor zoover de uitgebreide litteratuur over de schildklier handelt over ziekelijke veranderingen in den bouw van het orgaan, berust zij wel op een zeer wankelende basis. Want niet alleen is de grootte van de „normale” schildklier lang niet overal gelijk en toont zij in een bepaalde streek sterke individuele verschillen, maar ook zijn wij over den microscopischen bouw nog in het geheel niet voldoende ingelicht. Er heerschen op dit laatste gebied groote meeningsverschillen tusschen de afzonderlijke onderzoekers.

In 1926 schreef Wegelin in het „Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie” van Henke-Lubarsch, dat het orgaan is opgebouwd uit kwabjes, waarin geheel gesloten, met epitheel bekleede ruimten liggen: de follikels. Vorm en grootte van deze follikels kunnen sterk wisselen: de meeste zijn rond, ovaal of veelhoekig, terwijl daarnaast ook langgerekte vormsels voorkomen. In vele blaasjes bevinden zich zijdelingsche uitbochtigen van het lumen of soms hangen twee of drie even groote follikels door nauwe openingen met elkaar samen. Het ontstaan van dergelijke samengestelde vormsels zou men zich kunnen voorstellen, hetzij door versmelting van follikels, hetzij door deeling.

Langen tijd heeft men aangenomen, dat dit inderdaad de bouw van het normale orgaan zou zijn en de reconstructies van Strcif¹⁾ schenen dit te bevestigen. In de laatste jaren zijn nu evenwel mededeelingen verschenen van eenige onderzoekers, die van geheel gewijzigde inzichten blijk geven.

In 1930 meent Rienhoff,²⁾ na een uitvoerig onderzoek van normale schildklieren en van Basedow-strumae door middel van „microdissection”, seriecoupes en wasplaat-reconstructies, te moeten aannemen, dat er geen afzonderlijke kwabjes in de schildklier bestaan. De follikels zouden balken of platen parenchym vormen, die alle met elkaar samenhangen. Van een met elkaar in verbinding staan van de follikels vindt hij niets: alle liggen afzonderlijk. Door „microdissection” kon hij ze zelfs, na maceratie van het orgaan, isoleeren. Interfolliculaire cellen of celtgroepen heeft hij niet gevonden; als men ze soms meent waar te nemen zijn het steeds afgesneden kapjes van follikels.

Rienhoff heeft met zijn „microdissection” de buitenste grens van de follikels aangegeven, terwijl hij zich, bij de reconstructies, tot de grenzen tusschen epitheel en colloid heeft bepaald. Tusschen

¹⁾ Arch. f. Anat. u. Entw. 48 (1907). (cit. n. Wegelin).

²⁾ Contr. to embryol. No. 123. (1930).

de uitkomsten van deze beide methoden moet natuurlijk steeds eenig verschil heerschen, omdat in het eerste geval het epitheel wèl onderzocht wordt en in het tweede niet.

Wanneer R i e n h o f f nu door middel van de „microdissection” min of meer bolvormige follikels vindt, zonder uitstulpingen en daarentegen met de wasplaat-reconstructies onregelmatig gevormde, welke van uitstulpingen zijn voorzien, meent hij dit te moeten toeschrijven aan een verschil in dikte van het epitheel in den follikelwand of aan epitheelplooiën, die in het lumen uitpuilen.

Deze zienswijze klopt echter geenszins met het histologische beeld, want als men in follikels verdikkingen van den wand, of instulpingen in het lumen waarneemt, bestaan deze niet alleen uit epitheel, maar tevens uit bindweefsel (afb. 9, blz. 26). Over meerlagig epitheel dat deze plooiën in den wand zou kunnen veroorzaken, is niets bekend. De discongruentie in den vorm der follikels bij de twee bovengenoemde methoden van onderzoek mag dan ook niet door uitsluitende verdikking of vermeerdering van het epitheel verklaard worden; ongetwijfeld moet de ronde vorm der blaasjes, die bij de „microdissection” is gevonden, worden veroorzaakt, doordat het bindweefsel, dat tezamen met het epitheel de plooiën in het lumen vormt, niet geheel kan weggenomen worden. R i e n h o f f zegt trouwens zelf, dat het verwijderen van de laatste restjes bindweefsel slechts mogelijk was door maceratie gedurende een uur in 50 % zoutzuur bij een temperatuur van 60° C, nadat de klier reeds tevoren geruimen tijd met 5 % zoutzuur was behandeld. Dat bij een dergelijke methode veranderingen in den vorm der follikels kunnen zijn opgetreden, is toch zeer zeker allerminst uitgesloten. De meening van R i e n h o f f, dat de vorm der follikels ongeveer als van een bol zou zijn, met epitheelverdikkingen aan de binnenzijde, waardoor het lumen onregelmatig zou worden, lijkt mij dan ook nog geenszins bewezen, ondanks de groote nauwkeurigheid, waarmede dit fraaie onderzoek werd verricht.

Op grond van het inzicht, verkregen met behulp van was-reconstructies, publiceerde H. L o e s c h k e ¹⁾ in 1934 een geheel andere meening over den bouw van de schildklier. Het orgaan zou bestaan uit kwabjes, die ieder afzonderlijk min of meer het karakter zouden dragen van een tubulaire klier met een blind eindigenden hoofduitvoergang, waarin, onder scherpe hoeken, zijgangen uitmonden. Deze staan op hun beurt in verbinding met de follikels, die zoowel in de peripherie van de kwabjes liggen als tusschen de beenen der vorken, die door de in elkaar uitmondende gangen worden gevormd. Juist op deze laatstgenoemde plaatsen zijn de gangen bekleed met hoog en smal cylinder-epitheel, waarvan de kernen donker zijn en dicht opeen liggen. Deze formaties van cylinder-epitheel komen overeen met de „proliferatieschijven” van

¹⁾ Verh. d. Deutsch. Path. Gesellsch., 1934 — 204.

Aschoff en de „Polsters” van Sanderson-Damberg, groepen van in het lumen van een grooten follikel uitpuilende, dicht bijeenliggende kleine follikeltjes met donker, hoog epitheel. Aan de convexiteit is de uitpuiling bekleed met smal, hoog cylinder-epitheel, waarvan de kernen dicht opeen liggen en veel chromatine bevatten. Deze zijn rond-ovaal en liggen dikwijls in palissadenstand. Het protoplasma is dikwijls wat basophiel en steekt daardoor tegen het rose colloïd af. Gewoonlijk heeft de laag van deze eigenaardige cellen — hier verder proliferatie-epitheel genoemd — min of meer den vorm van een schijf. Niet zelden treft men echter kleine golvingen en plooitjes erin aan, die tezamen met de onmiddellijk hieraan grenzende kleine follikeltjes met hetzelfde epitheel geheel den indruk wekken, dat deze door afsnoering uit het proliferatie-epitheel zijn ontstaan.

De meeste onderzoekers zijn het met Aschoff en Sanderson-Damberg eens, dat in deze gedeelten nieuwe follikeltjes gevormd kunnen worden. Anderen daarentegen huldigen sterk afwijkende meeningen. Zoo ontkennen bijvoorbeeld Rienhoff en H. en E. Loeschke ten eenenmale, dat er afsplitsing van kleine blaasjes zou plaatsvinden. H. Loeschke meent, dat de kleine follikeltjes met hoog cubisch epitheel en donkere kernen, die men in de onmiddellijke omgeving van het hooge cylinder-epitheel aantreft, daar reeds sinds de jeugd gelegen hebben. Het hooge epitheel zou alleen maar colloïd secerneeren en geen jonge follikels produceeren.

Een geheel andere opvatting hebben Goormaghtigh en Thomas.¹⁾ Volgens hen zou onder invloed van toxische ziekteprocessen een resorptie van colloïd plaatsvinden, die juist door dit hooge cylinder-epitheel zou geschieden. De follikels zouden daarbij kleiner worden en tenslotte collabeeren. Dientengevolge zouden er kleine follikels, doordat de wanden zich bij dit proces plooiën moeten, afgesnoerd worden.

In de laatste jaren heeft evenwel de oudere theorie, die aanneemt, dat in de bovenbeschreven gedeelten wel degelijk vorming van kleine follikels zou plaatsvinden, nieuwe verdedigers gevonden. Ewe²⁾ is overtuigd, dat hij in 1936 in het instituut van Aschoff, met zekerheid de vorming van jonge follikels uit de proliferatieschijven heeft waargenomen. Ook Moritz³⁾ meent, dat er wel degelijk afsnoering van kleine follikels zou plaatshebben.

Over de vraag, of alle follikels wel of niet met elkaar zouden communiceeren, is men het ook nog niet eens. Ewe bevestigde de vondst van H. Loeschke, dat er vertakte follikels voorkomen en houdt deze voor de „centraalkanaaltjes” van Zielinska. Hieronder verstaat men nauwe, dikwijls sterk gewonden verloopende

¹⁾ N. T. v. G., 78—2390 (1934) en Am. J. of Pathology X—713 (1934).

²⁾ Zieglers Beiträge, 97—196 (1936). ³⁾ Am. J. of Pathology, VII—37 (1931).

kanaaltjes, welke in de centrale deelen der schildklierkwabjes worden aangetroffen. Zij zijn bekleed met hoog, zich donker kleurend epitheel. A s c h o f f schrijft hun een rol toe bij allerlei groeiverschijnselen in het orgaan. De periphere blaasjes van de kwabjes zouden volgens E w e daarentegen alle gesloten zijn en niet onderling samenhangen. Hij wijt het aan de door L o e s c h k e gebruikte paraffine-insluiting, dat deze steeds samenhang tusschen de follikels vindt. Zelf gebruikte hij gelatine als insluitingsmiddel.

Tenslotte moet hier nog de pas verschenen studie van E l i s a b e t h L o e s c h k e¹⁾ genoemd worden, die in 1937 een artikel publiceerde, waarin zij, na een overzicht te hebben gegeven van de verschillende meeningen, die over den fijneren bouw van de schildklier zooal verkondigd zijn, als haar eigen meening verdedigt, dat de individueele bouw van de schildklier zou kunnen varieeren. De graad van de vertakkingen der gangen in de kwabjes kan namelijk sterk wisselen. Geringe vertakkingen beschouwt zij als een kenmerk van een primitief gebouwde klier, terwijl het orgaan, als er veel vertakkingen zijn, zich wat verder zou gedifferentieerd hebben. Ook vindt zij soliede celbruggen tusschen enkele follikels, waaruit zij concludeert, dat ook de graad van afsnoering der follikels van de verzamelgangen verschillen zou kunnen toonen. Met den leeftijd van den bezitter van het orgaan hangt deze „differentiatie” niet samen.

Zooals uit de boven besproken onderzoekingen duidelijk zal zijn, is het voorloopig onmogelijk om zich een beeld te vormen van den bouw van de normale schildklier. Dat er in de uitkomsten van het onderzoek van R i e n h o f f een zekere wanverhouding is tusschen de resultaten van de wasplaat-reconstructies en de „microdissection” is reeds besproken, evenals de waarschijnlijke verklaring hiervan.

H. en E. L o e s c h k e, die sterk met R i e n h o f f van meening verschillen, kennen zijn werk blijkbaar niet. Hun reconstructies beperken zich tot zeer kleine gedeelten van de klier. Uit het werk van R i e n h o f f, die grootere gedeelten reconstrueerde en door middel van de „microdissection” geheele kwabben onderzocht, blijkt, dat de parenchymbalken aan de peripherie anders verlopen dan centraal; mogelijk hebben de follikels hier ook wel een anderen vorm. Voor men uit reconstructies van een zeer klein gedeelte van de schildklier zulke vergaande conclusies mag trekken als H. en E. L o e s c h k e en E w e doen, zouden er eerst van een en dezelfde klier op meerdere plaatsen stukjes onderzocht moeten worden, teneinde uit te sluiten, of hierin wellicht reeds verschillen in bouw voorkomen. Verder zouden er wasplaat-reconstructies moeten worden gemaakt, zoowel van den binnen- als van den buitenkant van den follikelwand. Misschien komt men dan wel tot de slotsom,

¹⁾ Zieglers Beiträge, 98—521 (1937).

dat er toch meer overeenkomst bestaat tusschen de meeningen der verschillende onderzoekers, dan thans het geval lijkt.

Onze tegenwoordige kennis van den fijneren bouw van de schildklier, die de basis zou moeten vormen, waarop het bestudeeren van krop en van andere afwijkingen van het orgaan kan berusten, laat helaas dus nog veel te wenschen over. Al is het wel waarschijnlijk, dat er follikels in voorkomen, die zich vertakken of onderling samenhangen, toch heerscht er nog in het geheel geen overeenstemming over het zeer belangrijke probleem, of er al dan niet jonge follikels worden gevormd in de schijven van S a n d e r s o n — D a m b e r g, dan wel, dat deze gedeelten hoofdzakelijk een secretoire functie vervullen of mogelijk ook colloïd resorbeeren.

Hetzelfde is het geval met het al dan niet voorkomen van epitheelcellen, die niet tot den wand der follikels behooren. R i e n h o f f ontkent ten sterkste, dat zij zouden bestaan, terwijl bijvoorbeeld M ö r i t z en H e r t z l e r ¹⁾ deze cellen wel meenen te kunnen aantonen.

¹⁾ Surgical pathology of the thyroid gland (1936).

HOOFDSTUK II.

DE SCHILDKLIER VAN PASGEBORENEN EN VAN KINDEREN.

Al heeft men reeds langen tijd aandacht besteed aan de anatomie van de schildklieren van pasgeborenen en van kinderen, toch heerschte er tot voor betrekkelijk kort nog een groot verschil van meening over den bouw en de functie. Het is vooral aan de publicaties van Hesselberg¹⁾ en Gloor²⁾ te danken, dat verscheidene problemen thans opgelost zijn.

De bouw van de schildklieren van neonati wijkt schijnbaar sterk af van die van wat oudere kinderen of van volwassenen. Zoowel bij het macroscopisch als bij het microscopisch onderzoek valt onmiddellijk het parenchymateuze aspect op; met colloïd gevulde follikels, die men op wat ouderen leeftijd geregeld kan waarnemen, ontbreken bijna geheel en in plaats daarvan vindt men door bindweefschotten gescheiden hoopjes schijnbaar ordeloos verspreide cellen, terwijl colloïd dikwijls geheel afwezig is. Daarbij komt nog, dat de bloedvaten vaak opvallend sterk uitgezet zijn, zoodat het moeite kan kosten, in het microscopische beeld schildklierweefsel te herkennen.

Als men de ontwikkeling van de schildklier bij het embryo volgt, blijkt, dat deze eigenaardige structuur van het orgaan pas in de laatste maanden van de zwangerschap optreedt. Volgens Wegelin³⁾ vindt men kort na de geboorte echter reeds weer normale, colloïdhoudende follikels, naast een aantal zonder lumen. Ook in de jonge ontwikkelingsstadia der foetale schildklieren treft men fraaie follikels aan, die in de zesde of zevende maand van de graviditeit plaats maken voor het eigenaardige beeld, dat voor de schildklier der neonati kenmerkend is. Deze bouw, waarbij de klier uit vrijwel soliede celhoopjes bestaat, herinnert aan de allereerste stadia van de ontwikkeling.

Het is reeds lang bekend, dat de eerste aanleg van het orgaan wordt gevormd door een gang, den ductus thyreoglossus, ontstaan uit den ventralen wand van den primitieven pharynx. Deze gang ligt aan de ventrale zijde van den hals in de mediaanlijn en groeit caudaalwaarts. Uit het onderste einde groeien twee soliede celhoopjes, naar links en rechts, die in verbinding treden met celhoopjes — de ultimobranchiale lichamen — welke afgesnoerd zijn uit den wand van de laatste kieuwspleet. Wat hierna gebeurt, of de beide hoopen meedoen aan de vorming van schildklierweefsel,

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 5—322 (1910). ²⁾ id., 34—504 (1926).

³⁾ Handbuch Henke-Lubarsch. VIII.

of dat de ultimobranchiale lichamen na de versmelting spoorloos verdwijnen, is nog niet met zekerheid bekend. Deze kwestie zal in hoofdstuk V uitvoeriger worden besproken.

Bij embryonen van 24 tot 27 mm lengte vormen zich in de celhoopen de eerste follikeltjes. Reeds eerder waren deze door het ingroeien van mesenchymaal weefsel in epitheliale balkjes uiteengevallen. De vorming van follikels gaat voortdurend verder, zoodat zij bij embryonen van 160 mm reeds in de meerderheid zijn boven de soliede deelen. Maar na de zevende maand vindt men in de schildklier de reeds bovenbeschreven veranderingen, blijkbaar berustend op sterke desquamatie van de epitheelcellen, waardoor de follikels geheel opgevuld worden, zoodat men ze als zoodanig niet meer kan herkennen. Dikwijls ontbreekt dan het colloid, terwijl er sterke hyperaemie optreedt.

Het is evenwel gebleken, dat deze veranderingen grootendeels van postmortalen aard zijn. Gloor¹⁾ kon in een goed gedocumenteerd artikel aantonen, dat er wel degelijk steeds colloïdhoudende follikels in de schildklieren van neonati aanwezig zijn, mits men de klieren maar onmiddellijk na den dood fixeert. Ook Wegelin²⁾ heeft dit bevestigd.

Door sommige gedeelten van een schildklier onmiddellijk na het overlijden te fixeeren, daarentegen andere gedeelten van het zelfde orgaan pas na 24 of 48 uur, zag Gloor evenredig aan het langer uitstellen van de fixatie de veranderingen in de klier toenemen. Reeds na enkele uren begint de desquamatie en na verloop van eenigen tijd kan men van de follikels en van het colloid bijna niets meer terugvinden. Dat men deze veranderingen in zoo sterke mate bij neonati ziet en veel minder bij oudere kinderen, meent Gloor door de hyperaemie te kunnen verklaren. Het epitheel van den follikelwand zou door de sterk verwijde bloedvaten in het lumen worden gedrukt. Zonder twijfel kan men zich gemakkelijk voorstellen, dat het in hyperaemische organen veel eerder zal loslaten, dan in klieren, waarin de follikelwanden niet zoo gedrukt en van vorm veranderd worden.

Of deze hyperaemie een actieve zou zijn, dan wel een passieve, tengevolge van stuwings bij de uitdrijving tijdens de geboorte, heeft Gloor niet kunnen uitmaken. Als men echter bedenkt, dat deze stuwings vaak zoo sterk is, dat er zelfs oedeem kan optreden (caput succedaneum), is de veronderstelling dat de hyperaemie passief zou zijn, toch zeker wel de waarschijnlijkste.

Gloor komt tot de conclusie, dat de schildklier van neonati in principe den zelfden bouw heeft als die van foeten uit het midden van de zwangerschap of die van oudere kinderen. Ook hier moeten dus oorspronkelijk met colloid gevulde, ronde of langwerpige folli-

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 34—504 (1926).
Lubarsch, VIII—11.

²⁾ Handbuch Henke -

kels, met een epitheelbekleding aanwezig zijn, al kan men ze tengevolge van postmortale veranderingen dikwijls niet goed waarnemen.

De oudere meeningen over de genese van den eigenaardigen bouw van de neonatus-schildklier worden door dit fraaie onderzoek wel sterk op den achtergrond gedrongen.

Hesselberg¹⁾ bijvoorbeeld meende, dat de desquamatie door den druk van het baringskanaal zou worden veroorzaakt. Na de geboorte zouden de cellen zich weer aan den wand van den follikel vasthechten of zouden zij moeten regenereren. Gloor acht het inderdaad mogelijk, dat er een geringe mechanische beschadiging van de follikels bij den partus plaats heeft. Hij kon in enkele gevallen, ondanks onmiddellijke fixatie na den dood, toch een geringe desquamatie in de aan druk het meest blootgestelde gedeelten vinden. Het onderzoek van versch gefixeerde schildklieren van kinderen, per sectionem caesaream geboren, zou hier de oplossing kunnen brengen.

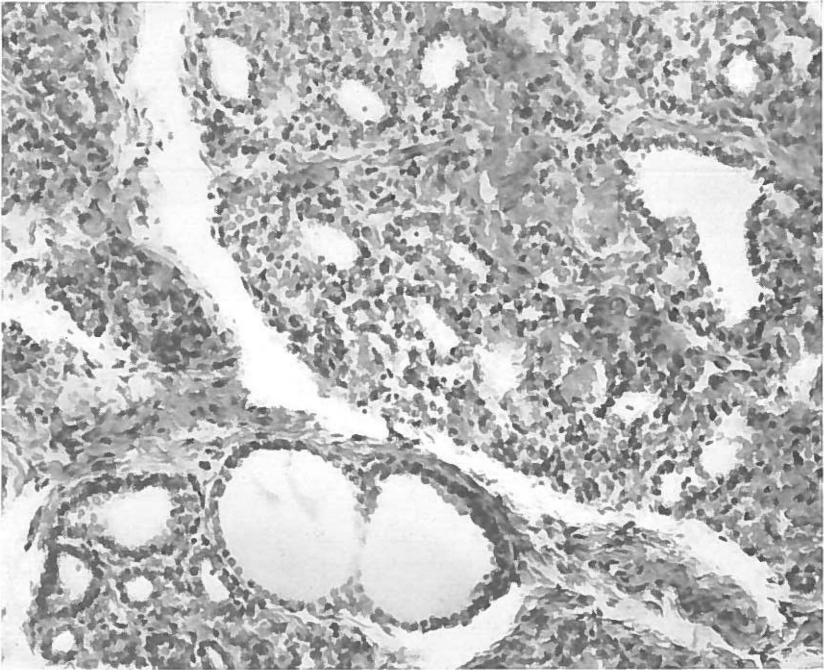
Van Goor²⁾ heeft de hypothese geopperd, dat de veranderingen toegeschreven zouden moeten worden aan een veranderde (verhoogde) functie. Schmelling³⁾ huldigt hierover dezelfde opinie. Volgens hem zou er in de laatste maanden van de graviditeit een verhoogde vraag van het foetale lichaam naar schildkliersecretie bestaan. Hij acht de veranderingen namelijk analoog aan die, welke men waarneemt bij septisch-toxische processen of bij de ziekte van Basedow, waarbij eveneens „verlies van colloid” en desquamatie optreden. Ook de hyperaemie wil hij tendeele hierdoor verklaren, deels verder door stuwing tijdens de geboorte.

Het lijkt mij, dat de verklaring van Gloor verre te verkiezen is boven de hypothesen van Hesselberg, Van Goor en Schmelling.

Het onderzoek van de schildklieren uit Groningen begint met de studie van een tiental klieren van voldragen neonati. De gewichten van deze organen varieeren van 1 tot 6,5 gram; het gemiddelde bedraagt 3,2 gram. Van deze klieren wegen er echter zeven minder en drie meer dan 3 gram. Hier ligt de grens, waarboven volgens Wegelin⁴⁾ en Schmelling³⁾ de schildklier van neonati pathologisch te zwaar wordt. Is ze evenwel sterk hyperaemisch, dan mag ze tot 6 gram wegen. Natuurlijk is deze grens, zooals iedere scheiding tusschen het normale en ziekelijke, min of meer willekeurig, maar voor de praktijk voldoet zij toch wel.

Het gemiddelde gewicht van de Groningsche klieren ligt wat hoger dan in andere kropvrije streken. Van Goor berekent

¹⁾ Frankf. Ztschr. f. Pathologie, 5—322 (1910). ²⁾ Acad. proefschrift, Amsterdam (1921). ³⁾ Acad. proefschrift, Utrecht (1934). ⁴⁾ Handbuch Henke-Lubarsch, VIII—150.

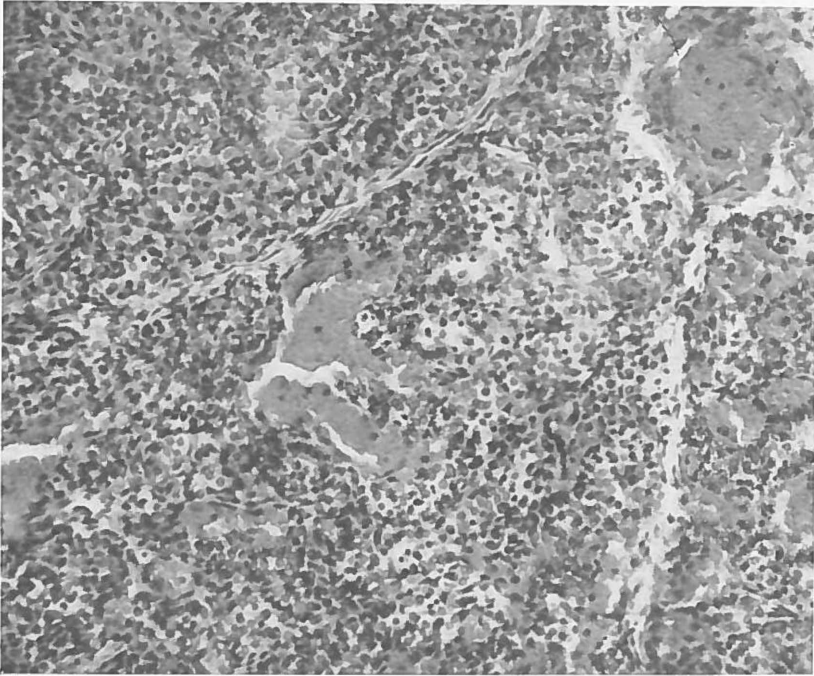


Afb. 1. S. 4583. Schildklier van een pasgeborene. Periferie met intacte follikels. Lichte hyperaemie.

bijvoorbeeld voor Amsterdam 1,5 gram, Wegelin voor Kiel 1,9 gram. In plaatsen, waar endemische struma heerscht, hebben de neonati echter veel zwaardere schildklieren. In Bern bijvoorbeeld wegen zij gemiddeld 8,2 gram, in Freiburg (Kloeppe¹⁾) zelfs 10,5 gram!

Over den microscopischen bouw van deze klieren valt niet veel te zeggen. Blijkbaar zijn de meeste te langen tijd na den dood gefixeerd, want er is overal reeds sterke desquamatie opgetreden, terwijl colloid gewoonlijk ontbreekt. Als er nog intacte follikels zijn, liggen zij gewoonlijk aan de peripherie; in de centrale deelen zijn zij dikwijls kleiner en liggen daar in het midden van de kwabjes (zie afb. 1 en 2). Gloor²⁾ verklaart de intacte follikels aan de peripherie der klier door inwerking van de zuurstof van de lucht. Zij zou hier bij klieren, die na het uitnemen uit het cadaver nog eenigen tijd bleven liggen, alvorens gefixeerd te worden, de autolyse kunnen tegengaan. Deze factor kan echter in het Groningsche materiaal slechts van geringe beteekenis zijn, daar de fixatie in 5 % formaline steeds vrijwel onmiddellijk na het uitpraepareeren heeft

¹⁾ Zieglers Beiträge, 49—579 (1910). ²⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 34—504 (1926).



Afb. 2. S. 4583. De zelfde neonatus-schildklier als van afb. 1. Centrum met sterke desquamatie; slechts enkele intacte follikels. Matige hyperaemie.

plaats gevonden. Mogelijk zou hier wel van invloed kunnen zijn het verschil in tijd tusschen de fixatie van de peripherie en van het centrum, door het langzame indringen van de formaline. Of ook in versch gefixeerde klieren een soort schors en merg zouden bestaan, is nog onzeker. In sommige schildklieren zijn de nog intacte blaasjes zoo sterk in de minderheid, dat het moeite kost ze te vinden; in andere treft men ze daarentegen gemakkelijk aan. De bovenvermelde hyperaemie is gewoonlijk in meer of minder sterken graad aanwezig (afb. 3, blz. 15). Het microscopische beeld van de schildklieren van neonati uit het Noorden van Nederland komt dan ook geheel overeen met de beschrijving, die *W e g e l i n* en *S c h m e l i n g* ervan geven.

Zooals reeds gezegd, zijn er drie klieren, wier gewicht meer dan drie gram bedraagt. Zij zullen hier afzonderlijk worden besproken.

*W e g e l i n*¹⁾ heeft de aangeboren krop in de volgende groepen verdeeld:

¹⁾ Handbuch Henke-Lubarsch, VIII—150.

1. Struma congenita parenchymatosa simplex.
2. Struma congenita parenchymatosa teleangiectatica.
3. Struma congenita colloides.

Van Goor¹⁾ onderscheidt:

Groep I: vergrooting door hyperaemie.

Groep II: hyperplastische kropgezwollen,

1. struma cum hyperplasia vasorum.
2. struma hyperplastica parenchymatosa
met a. soliede follikels
b. follikels met colloid
c. follikels met papilvorming.
3. struma cystica.
4. struma fibrosa.

Groep III: teratoom van de schildklier.

De struma cystica zou volgens hem echter een teratoom zijn.

Schmelling²⁾ deelt de strumae ongeveer in als Wegelin, maar beschrijft nog een struma congenita colloides bij een kind, waarvan de moeder tijdens de graviditeit 1 gram jodetum kalicum per dag had gebruikt, ter voorkoming van habitueelen vruchtdood. Van Kooten³⁾ heeft een dergelijk geval beschreven, maar hier was de 38 gram wegende struma meer parenchymateus. Ook Muller⁴⁾, van Rijssel⁵⁾ en de Josselin de Jong⁵⁾ hebben gevallen van aangeboren krop gezien bij kinderen, wier moeders in de zwangerschap veel jodium hadden gebruikt. Ook zonder dat dit het geval is komt evenwel in Nederland aangeboren krop voor (Van Goor, Schmelling).

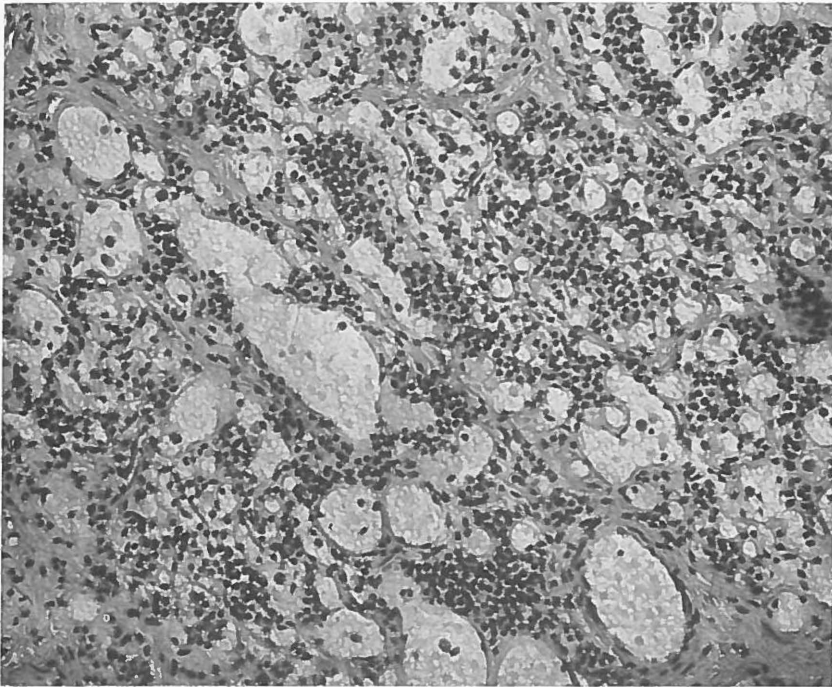
De eerste der drie vergroote organen, die ik heb aangetroffen, toonde het volgende beeld:

Neonatus-schildklier D. Gewicht 4,2 gram. Kind: 53 cm lang, 3150 gram zwaar. De moeder van het kind woonde in het Noordfriesche kleigebied, aan zee. Tusschen een groot aantal sterk verwijde en dicht opeenliggende dunwandige vaten bevinden zich soliede celhoopjes. De cellen en de kernen komen overeen met degene, die men gewoonlijk in de schildklieren met sterke desquamatie ziet. Alle bloedvaten zijn sterk verwijd en bevatten veel bloed, dat op sommige plaatsen haemolyse toont. Nergens zijn lumina van follikels aanwezig; ook colloid ontbreekt geheel. Het bindweefsel is weinig ontwikkeld.

Zonder twijfel mag de schildkliervergrooting hier uitsluitend aan de enorme vaatverwijding worden toegeschreven. Volgens Luthi⁶⁾ kan het gewicht van de schildklier door veneuze stuwung verdubbelen (geciteerd naar Wegelin). Blijkbaar zijn ook in deze klier sterke postmortale veranderingen opgetreden, daar vele erythrocyten gehaemolyseerd zijn.

¹⁾ Acad. proefschrift, Amsterdam (1921). ²⁾ Acad. proefschrift, Utrecht (1934).

³⁾ Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 81—3209 (1937). ⁴⁾ id., 76—199. ⁵⁾ id., 81—3212. ⁶⁾ Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 15 (1905).



Afb. 3. Neonatus-schildklier D. Zeer sterke hyperaemie, sterke desquamatie. Tusschen de bloedvaten ziet men de resten der follikels. (Vergelijk afb. 4, blz. 20).

Schmelling zou dit orgaan tot de groep van de zogenaamde „vergroote klieren” gerekend hebben. Daartoe rekent hij alle organen tusschen 3 en 5 gram. Pas wanneer een schildklier meer dan 5 gram weegt, rekent hij haar tot de strumae. Is het echter wel juist om tusschen de normale klieren en de strumae nog een groep van vergroote in te schakelen? Schmelling zegt zelf, dat het te hooge gewicht bij deze dikwijls veroorzaakt wordt door een ziekelijke vermeerdering van het klierweefsel. Als er echter inderdaad een ziekelijke vermeerdering van klierweefsel is, zou hij natuurlijk van struma moeten spreken. Het komt mij beter voor alle schildklieren van neonati, die meer dan 3 gram wegen, als strumeus veranderd te beschouwen, tenzij de vergrooing duidelijk veroorzaakt wordt door andere factoren dan een vermeerdering van het parenchym of van het colloid. Het begrip struma houdt immers in, dat de vergrooing langdurig moet zijn en niet na enkele dagen weer is verdwenen. (zie afb. 3 van neonatusklier (blz. 15) en afb. 4 (blz. 20) van de klier van een kind van 4 dagen).

De struma parenchymatosa teleangiectatica behoort dus niet steeds tot den eigenlijken krop in pathologisch anatomischen zin. Wegelin heeft dit bezwaar blijkbaar ook gevoeld, want hij be-

schouwt dit type als een struma parenchymatosa, die nog eens extra in gewicht verhoogd is door de hyperaemie. Overigens spreekt het vanzelf, dat men in de kliniek niet zoo'n fijn verschil kan maken tusschen de verschillende oorzaken van vergrooing van de schildklier; de klinicus zal dus eerder van struma spreken dan de patholoog anatoom.

De beschrijving van de tweede schildklier van een neonatus onder het Groningsche materiaal, die zeker veel te zwaar was, laat ik hier volgen:

Neonatus-schildklier L. Gewicht 6,5 gram. Kind 53 cm lang, 4955 gram zwaar. Woonplaats van de moeder: Haulerwijk. Het orgaan bestaat uit zeer celrijke kwabjes met weinig bindweefsel. Lumina of resten daarvan zijn slechts hier en daar te herkennen. De enkele nog min of meer behouden follikels zijn zeer klein en bevatten geen colloid. Alle kernen zijn opmerkelijk groot en donker. Hun vorm is rond; de diameter bedraagt 5–6 μ . Ook de cellen zijn groot, hoog-cylindrisch van vorm ($\pm 13 \mu$). Ook hier zijn de vaten dikwijls sterk verwijd en met bloedlichaampjes gevuld.

We hebben hier dus te doen met een vergroote schildklier, gekenmerkt door opvallend groote cellen, veel grooter dan in klieren met normale gewichten, waarin het cellichaam 8–10 μ hoog is en de kern 3–4 μ meet. Hoewel hier ongetwijfeld aan de hyperaemie eenige invloed als oorzaak van het verhoogde gewicht moet worden toegekend, is zij toch lang niet zoo sterk als in de bovenbeschreven klier D. Haar bloedrijkdom is niet sterker dan die van normale klieren van neonati. Behalve een mogelijke vermeerdering van het aantal cellen, moeten vooral hun grootere afmetingen toch zeker bijgedragen hebben tot het verhoogde gewicht van dit orgaan.

Men is in dit geval geneigd de „forschheid” van de cellen en van het geheele orgaan in verbinding te brengen met de forsche ontwikkeling van het geheele kind (gewicht 4955 gram!). In hoeverre hier een struma aanwezig is, te weten een voor dit individu abnorm vergroote schildklier, is twijfelachtig.

Een analoog beeld van forschheid — in dit geval alleen van de kernen — werd gevonden in de normaal groote schildklier (15 gram) van een mageren, dertienjarigen jongen, overleden aan diabetes mellitus (S. 4199).

De follikels zijn hier alle zeer celrijk; de meeste hebben een diameter van 100–200 μ , zijn dikwijls grillig van vorm en gevuld met een roserood colloid, dat op talrijke plaatsen kleine randvacuolen heeft. Tusschen de groote liggen talrijke kleine follikels. De cellen hebben alle zeer groote, dicht openliggende, ronde, donkere kernen, met een diameter van $\pm 5 \mu$. In de schildklieren van kinderen van ongeveer gelijken leeftijd meten de kernen echter slechts 3–4 μ . Het protoplasma is slechts op enkele plaatsen te zien; de kern neemt het grootste deel van het cellichaam in en bovendien verschilt het protoplasma niet in kleur met het colloid. De hoogte der cellen bedraagt, op de weinige plaatsen waar zij gemeten kan worden, 6–7 μ . Deze afmetingen zijn zeker niet te groot.

Ook I s e n s c h m i d ¹⁾ beschrijft schildklieren, waarvan de cellen groote kernen hebben; de meeste van deze waren afkomstig van kinderen uit Bern. De twee organen van kinderen uit Kiel, die dit verschijnsel toonden, waren zwaarder dan normaal. In Bern zou echter geen samenhang bestaan tusschen verhoogd schildkliergewicht en grootere afmetingen van de kernen.

Wat deze merkwaardige veranderingen beteekenen, is nog niet bekend. Het moet ongetwijfeld wenschelijk genoemd worden, de invloed van de vergroote cellen op het gewicht van de klier, vooral van het parenchymateus vergroote orgaan, nauwkeurig te bestudeeren aan de hand van een grooter materiaal.

De derde schildklier van een neonatus, wier gewicht vergroot bleek te zijn, moet ik houden voor een struma diffusa congenita parenchymatosa.

Neonatus-schildklier N. Gewicht 6,3 gram. Kind voldragen, 3115 gram zwaar. Woonplaats van de moeder: Groningen. Het orgaan is gelijkmatig vergroot. De follikels zijn, voor zoover nog te zien, grillig gevormd. De cellen hebben een hoogte van ongeveer 10 μ . Er bestaat eenige hyperaemie, terwijl colloid bijna geheel ontbreekt. De kernen hebben een diameter van $3\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$ μ .

Tot bijzondere opmerkingen geeft dit orgaan verder geen aanleiding.

Volledigheidshalve zij hier nog het onderzoek van P u l a s k i ²⁾ genoemd, die reeds in de vierde en vijfde zwangerschapsmaand verschillen in grootte kon vaststellen tusschen de klieren van foeten, wier moeders in een gebied wonen waar weinig krop voorkomt (Hamburg) en organen van vruchten, wier moeders afkomstig zijn uit een streek waar deze ziekte frequent is (Bern).

DE SCHILDKLIER VAN INDIVIDUËN TOT 20 JAAR.

Zou wel iemand het verrassend vinden, indien na de geboorte, tegelijk met den groei van het kind, ook de schildklier in gewicht zou toenemen? Toch is dit niet het geval, want in iedere statistiek treedt na de geboorte een daling in het gewicht van de klier op, terwijl pas na korteren of langeren tijd het geboortegewicht weer wordt bereikt. Algemeen wordt deze daling toegeschreven aan het verdwijnen van de hyperaemie, die voor de schildklier van het pasgeboren kind zoo kenmerkend is (zie afb. 3 blz. 15 en afb. 4 blz. 20).

In Groningen bedraagt het gemiddelde gewicht van twintig klieren van kinderen uit het eerste levensjaar 2,6 gram. Het ligt dus nog iets lager dan dat van neonati (3,2 gram), al mag men aan dit verschil geen groote waarde hechten, omdat beide gemiddelde

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 5—205 (1910). ²⁾ id., 38—29 (1929).

gewichten berekend zijn uit een reeks van zeer uiteenlopende individueele bepalingen. De bouw van de klieren van deze kinderen is moeilijk te beoordeelen. Zij zijn zeer celrijk en ook hier vindt men dikwijls desquamatie en weinig kleurbaar colloid. Met het toenemen van den leeftijd treft men er echter meer colloid in aan, vooral aan de peripherie van het orgaan, waar de follikels dikwijls het grootst zijn. In hoeverre ook hier in de centrale gedeelten van de klier sterkere postmortale veranderingen zouden opgetreden zijn dan aan de peripherie, evenals men dit bij neonati aantreft, is niet geheel duidelijk. Om dit met zekerheid vast te stellen zouden proeven noodzakelijk zijn, zooals Gloor¹⁾ met schildklieren van neonati heeft genomen. Aan een verdeling van de kinderschildklieren in verschillende vormen, naar de plaats waar het eerst colloid optreedt, zooals Orator en Schleussing²⁾ dat doen, mag men dan ook niet al te groote waarde hechten, daar het mogelijk is, dat er ook hier, evenals bij de neonati, groote postmortale veranderingen hebben plaats gehad. Het betrekkelijk kleine aantal schildklieren van zuigelingen en kleuters liet een dergelijke verdeling trouwens ook niet toe. Vermeld dient te worden, dat reeds bij zuigelingen alle follikels colloïdhoudend kunnen zijn, zoo bijvoorbeeld bij een kindje van een half jaar, dat lijdende was aan erythrodermia desquamativa (Leiner) en plotseling is overleden. De schildklier woog 1,5 gram. Het kind was afkomstig uit het Noord-Groningsche kleigebied (S. 4496).

De klier is opgebouwd uit kleine follikeltjes; de grootste hebben een diameter van $\pm 150 \mu$. Alle zijn gevuld met roserood colloid en bekleed met cubisch epitheel. Het interfolliculaire bindweefsel is smal.

Ook in de 1,8 gram wegende klier van een meisje van 4 maanden, overleden aan invaginatie en pneumonie (S. 4540), was nog duidelijk te zien, dat de allermeeeste follikels een met colloid gevuld lumen hadden, hoewel er sterke desquamatie bestond. Het kindje woonde in Marum.

Schildklieren van kinderen na de geboorte, waarin in het geheel geen colloïdhoudende follikels aanwezig waren, zijn onder het Groningsche materiaal niet gevonden. Orator en Schleussing daarentegen troffen dergelijke organen in Düsseldorf herhaaldelijk aan bij kinderen tot het tweede jaar. Schmelling³⁾ heeft reeds opgemerkt, dat in de klieren van Groningsche jonge kinderen meer colloid aanwezig is, dan in die van Utrechtsche, en dat de eerste tevens een wat lager gewicht hebben. Te Groningen schijnt dus in de schildklier van kleine kinderen eerder en meer colloid op te treden dan te Düsseldorf.

In het tweede levensjaar begint het gewicht van de schildklier licht te stijgen; het gemiddelde van zes klieren uit deze periode

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 34—504 (1926). ²⁾ „Schilddrüse und Kropf am Niederrhein“ (1931). ³⁾ Acad. proefschrift, Utrecht (1934).

bedraagt 4,5 gram. In de hierop volgende jaren zijn de aantallen der klieren te klein om het gemiddelde gewicht voor iedere jaar-klasse afzonderlijk te berekenen. Tabel 1 geeft daarom een overzicht van het verloop van het gewicht in leeftijdsgroepen van vijf jaren.

LEEFTIJD:	AANTAL ONDER- ZOCHE KLIEREN:	GEMIDDELD GEWICHT:
Neonati	10	3,2 g.
1 week—1 jaar	20	2,7 g.
1—5 jaar	19	4,— g.
5—10 jaar	11	8,8 g.
10—15 jaar	14	16,9 g.
15—20 jaar	12	18,8 g.

Tabel 1. Gewicht der schildklieren van kinderen te Groningen.

Vanaf het vierde tot het twintigste jaar is het gewicht van de schildklier dus ongeveer gelijk aan den leeftijd in jaren uitgedrukt, alleen bij de 10—15 jarigen ligt het iets hooger. Natuurlijk is dit slechts een globaal opgaande regel.

Wat gebeurt er nu in de klier, als haar gewicht tijdens den groei van het individu grooter wordt?

I s e n s c h m i d, ¹⁾ die een uitvoerige studie van de schildklieren van kinderen heeft gemaakt, komt tot de conclusie, dat bij den normalen groei de volgende factoren in het spel zijn:

1. vergrooting van de reeds bestaande follikels;
2. vermeerdering van het aantal follikels. Dit kan volgens hem op twee wijzen geschieden:
 - a. door uitspruiten van kleine follikels uit groote, en
 - b. door deeling van groote follikels tengevolge van het ingroeien van septa.

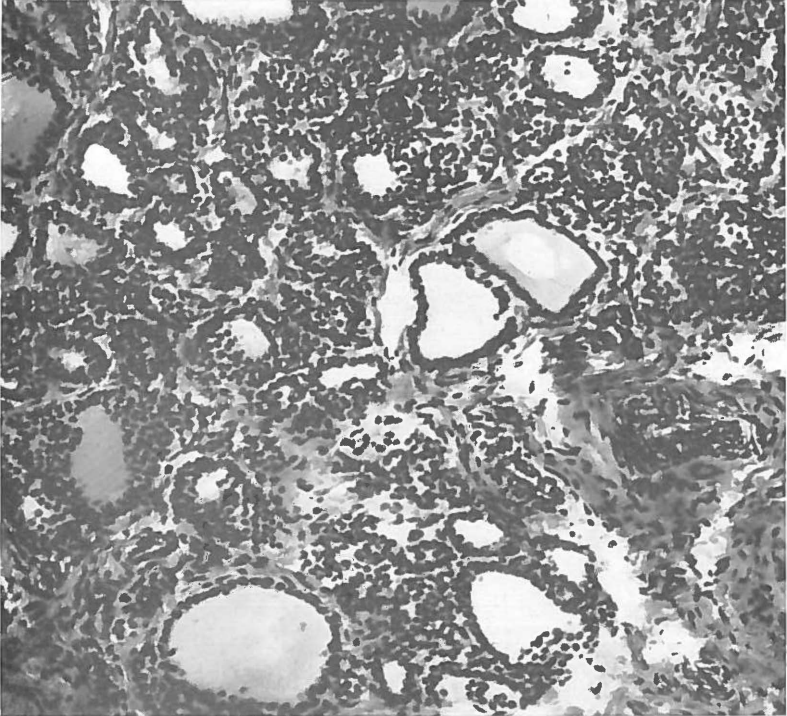
In ons materiaal blijkt echter, dat het aandeel van deze factoren in het veroorzaken van het grootere gewicht zeker niet gelijk is. Het is dan ook van belang deze kwestie wat uitvoeriger te bespreken.

Er bestaat een aanzienlijk verschil in den bouw van de schildklieren van jonge kinderen en van die uit de puberteit. Ter vergelijking laat ik hier de beschrijving van beide typen volgen. Als voorbeeld van de schildklier van een heel jong kind kies ik het orgaan van een zuigeling van 4 dagen oud, overleden tengevolge van een schedelfractuur bij forcipale extractie:

S. 4190. Gewicht der schildklier: 3 gram (afb. 4). De verdeeling in kwabjes is duidelijk. Tusschen de lobuli bevindt zich veel bindweefsel, maar ook tusschen de follikels is het goed ontwikkeld. De bloedvaten zijn niet abnorm gevuld. In alle kwabjes treft men open follikeltjes aan van zeer verschillen-

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 5—205 (1910).

den vorm. Er zijn ronde, hoekige, langwerpige en grillig gevormde met uitloopers. Enkele kleine hebben geen lumen. In bijna alle geopende bevindt zich licht roserood gekleurd colloid. Het epitheel is cilindrisch, de kernen zijn rond, vrij donker en liggen overal dicht opeen. In enkele grootere follikels, waarin zich vrij veel colloid bevindt, is het epitheel cubisch; de kernen liggen daar wat verder uiteen. Overal langs den omtrek der follikels ziet het epitheel eender uit.

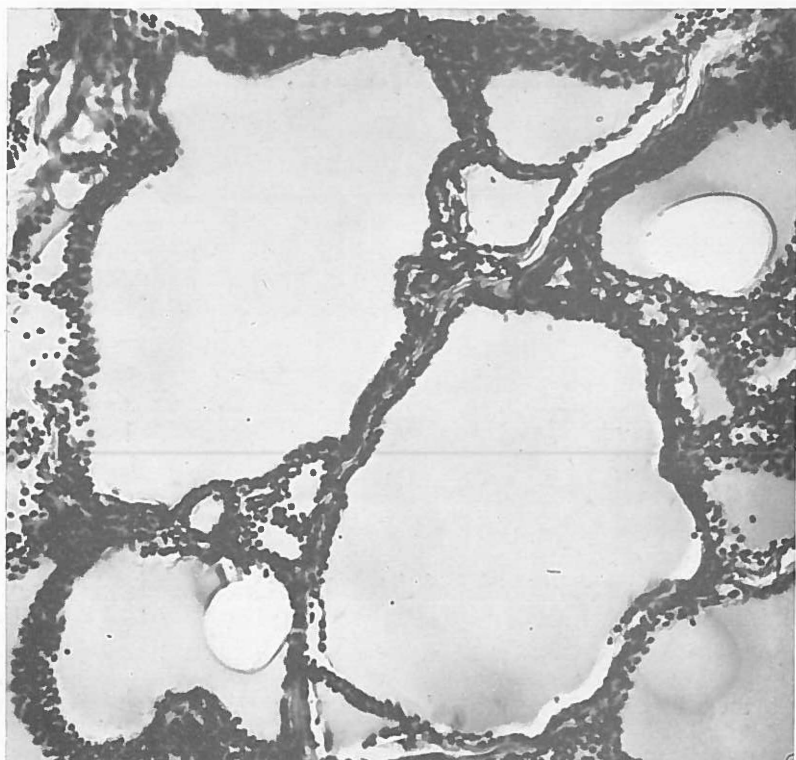


Afb. 4. S. 4190. Schildklier van een zuigeling van 4 dagen. Geen hyperaemie. Interfolliculair bindweefsel breed. Follikels duidelijk zichtbaar. Overal cilindrisch of cubisch epitheel. (Vergelijk afb. 3, blz. 15).

Als voorbeeld van een normale schildklier van een kind in de puberteit volg hier de beschrijving van het orgaan van een 14-jarigen jongen, door een ongeval om het leven gekomen:

S. 4238. De schildklier weegt 18 gram. (afb. 5). De afmetingen der follikels varieeren van klein tot middelgroot. Alle bevatten ze colloid. De rangschikking in kwabjes is goed te zien. Het epitheel is bijna overal cubisch, of laag cubisch, maar op verscheidene plaatsen in de follikels bevinden zich gedeelten, waar de cellen een sterk afwijkend uiterlijk toonen, waardoor ze zich duidelijk van de overige cellen van den follikelwand laten onderscheiden. De kernen dezer smalle, hoge cylindercellen liggen zeer dicht opeen, zijn zeer donker gekleurd en hebben een ronden of soms iets langwerpigen vorm. Het protoplasma van deze celtgroepen is soms in geringe mate basophiel, waar-

door het iets afsteekt tegen het colloid. Deze gedeelten van de follikels puilen dikwijls wat in het lumen uit en op enkele plaatsen worden kleine uitstulpingen naar buiten aangetroffen. Zij zijn daar bekleed met het zelfde hoge epitheel. Onmiddellijk in de omgeving, onder het epitheel van den grooten follikel liggen zeer kleine, ronde met een nauw lumen, waarin wat colloid is. Hun epitheel heeft den zelfden vorm als de bovenbeschreven hoge cellen.



Afb. 5. S. 4238. Schildklier van een jongen van 14 jaar. Flinke follikels, met plaatselijk hoog cylinder-epitheel, waarvan de kernen dicht opeen liggen.

Het lijkt alleszins waarschijnlijk, dat deze kleine follikeltjes door afsnoering uit de grootere zijn ontstaan. In hoofdstuk I zijn de verschillende interpretaties, welke men van deze beelden geeft, reeds besproken.

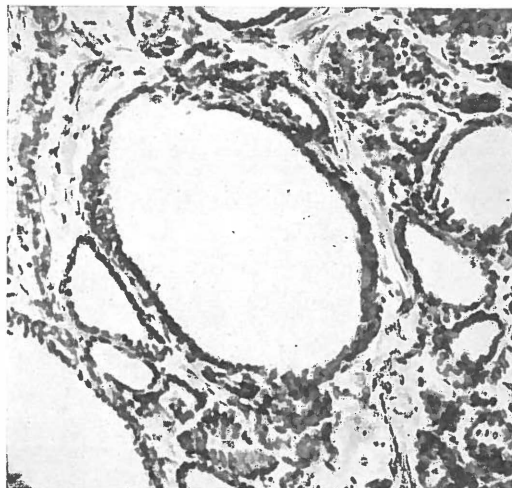
De belangrijkste verschillen in de beide bovenbeschreven klieren komen dus hierop neer, dat in de klier van den jongen van 14 jaar de follikels veel grooter zijn, dat er meer colloid in is en dat het epitheel sterk wisselt in hoogte en ligging van de kernen, terwijl bij den zuigeling de klier een meer parenchymateus karakter heeft, alle cellen van één follikel gelijk zijn en de blaasjes slechts geringe afmetingen bezitten.

Wegens het zeer groote belang dezer kenmerkende verschillen stel ik ze nog eens in het volgende schema tegenover elkaar.

 VERSCHIL IN HISTOLOGISCH BEELD VAN DE

	SCHILDKLIER VAN EEN ZUIGELING VAN 4 DAGEN	SCHILDKLIER VAN EEN JONGEN VAN 14 JAAR
Gemidd. grootte der follikels	gering	zeer wisselend, maar de allermeele groot.
Hoeveelheid colloid	minder	meer
Hoogte van het follikelepitheel	overal laag cubisch	hier en daar hoog cylin- der epitheel, dat duidelijk afsteekt tegen het cubi- sche epitheel.
Rangschikking van het follikelepitheel	overal gelijk	plaatselijk palissadenstand

Natuurlijk dringt zich nu de vraag op, hoe deze veranderingen tot stand zouden komen. Het beste middel haar te beantwoorden lijkt mij om te trachten een reeks op te stellen van geleidelijk grooter wordende schildklieren, afkomstig van in leeftijd toenemende kinderen. Doet men dit, dan krijgt men een serie ontwikkelingsstadia te zien, waarmee men zich een voorstelling kan maken van het evolutieproces, dat de schildklier in het tijdperk van kort na de geboorte tot aan de puberteit doorloopt. Van een drietal typen uit een dergelijke reeks zal ik hier de beschrijving laten volgen. Daarbij is de grootte der follikels soms buiten beschouwing gelaten. Zij wisselt bij verschillende individuën sterk, zoodat men slechts in het algemeen mag zeggen, dat de afmetingen der follikels na de geboorte toenemen. Het is niet mogelijk deze veranderingen in getallen vast te leggen.



Afb. 6. S. 4531. Schildklier van een kind van 7 maanden. In eenige follikels plaatselijk hooger epitheel, met dichter oopenstaande kernen dan langs het overige deel van den omtrek.

- a) S. 4531. Zuigeling van 7 maanden. Gewicht der schildklier: 3 gram. Overleden na operatie van een meningocele. Afb. 6.
De follikels liggen vrij dicht opeen, zijn rond of ovaal van vorm en met colloid gevuld. Hier en daar verspreid liggen wat grootere follikels, tot $150\ \mu$ diameter, die met cubisch epitheel zijn bekleed. Op enkele plaatsen is dit follikel-epitheel wat hooger, terwijl de kernen hier duidelijk dichter opeen liggen dan in de overige gedeelten van den wand van deze blaasjes.

Bij dit kindje is dus in de grootste follikels reeds eenige differentiatie in het epitheel te zien. Doordat de schildklieren van zuigelingen in het algemeen zeer celrijk zijn, kan men moeilijk met zekerheid uitmaken of deze veranderingen ook al aanwezig zijn bij nog jongere kinderen.

Een volgend stadium, waarin de differentiatie duidelijker te zien is, wordt aangetroffen bij het volgende geval:



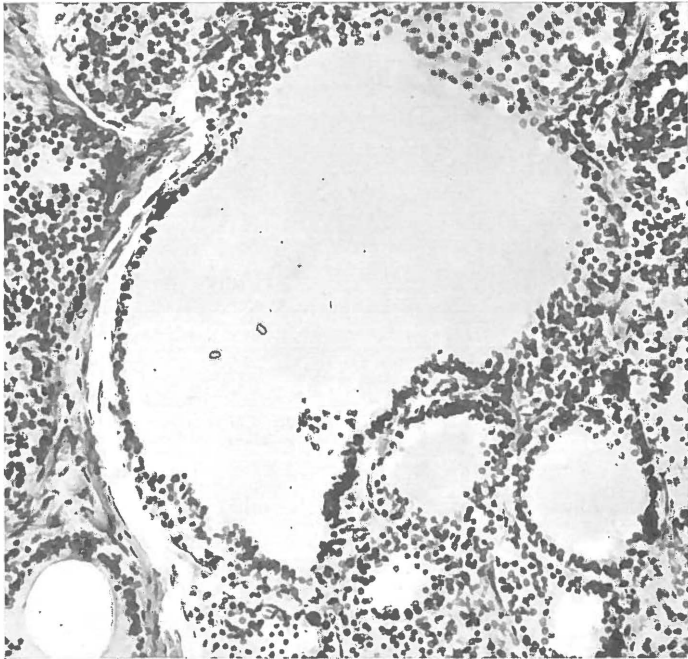
Afb. 7. S. 4126. Schildklier van een kind van 3 jaar. Bij den pijl hooge cylindercellen. Links daarnaast schijnbare „afsnoering” van een blaasje. (Zie tekst).

- b) S. 4126. Driejarig kind, overleden aan laryngitis, tracheitis en bronchitis. De schildklier weegt 5 gram. (Afb. 7). Alle follikels bevatten colloid, sommige zijn tot $250\ \mu$ groot. Het epitheel is cubisch tot laag-cubisch, met vrij ver vaneenliggende ronde kernen. In enkele follikels liggen ze plaatselijk wat dichter opeen, terwijl daar de cellen duidelijk hooger zijn.

In de schildklier van dit driejarig kind bevindt zich een klein gedeelte, dat nadere bespreking behoeft. Onder een randje van het reeds meer beschreven hooge cylinder-epitheel ligt een zeer klein rond blaasje, met laag cubisch epitheel en iets ovale kernen, die met hun lange as evenwijdig aan den omtrek van den follikel zijn gerangschikt. Men kan zich natuurlijk voorstellen, dat dit blaasje uit het hooge epitheel zou zijn ontstaan. De vorm van het epitheel

in den grooten en in den kleinen follikel verschilt echter aanzienlijk, hoewel dit op de afbeelding niet zoo duidelijk is. Wil men aannemelijk maken, dat er inderdaad afsnoering zou hebben plaats gehad, dan moest het epitheel van het dochterfollikeltje toch eigenlijk den zelfden bouw hebben als dat van den moederfollikel op de plaats van afsnoering bezit. Dit is echter niet het geval, zoodat het zeer goed mogelijk is, dat we hier met een uitmondingsplaats van den eenen follikel in een anderen te doen hebben, tenzij men zou aannemen, dat er wel degelijk een afsnoering heeft plaats gehad, maar dat deze reeds lang geleden is geschied. Het epitheel van het kleine follikeltje zou dan tijd hebben gehad om lager te worden. Het is evenwel onmogelijk het strikte bewijs te leveren, wat er zich precies heeft afgespeeld.

Fraai kan men dit hoge cylinder-epitheel met zijn iets ovale, dicht bijeenstaande kernen — het zoogenaamde „proliferatie-epitheel” — vinden bij het volgende geval:



Afb. 8. S. 4144. Schildklier van een jongen van 7 jaar. Groote follikel met kleine uitpuiling in het lumen, bedekt met proliferatie-epitheel. Lichte desquamatie.

- c) S. 4144. 7-jarige jongen, overleden aan diphtherie met myocarditis. De schildklier weegt 12 gram. Afb. 8 geeft het histologische beeld weer. Men ziet hoe het proliferatie-epitheel een weinig in het lumen uitpuilt („Polster” van Sanderson-Damberg); het vormt geen fraai gebogen lijn, maar loopt overal wat gegolfd. Blijkbaar moet men hier het beginstadium zoeken van de af-

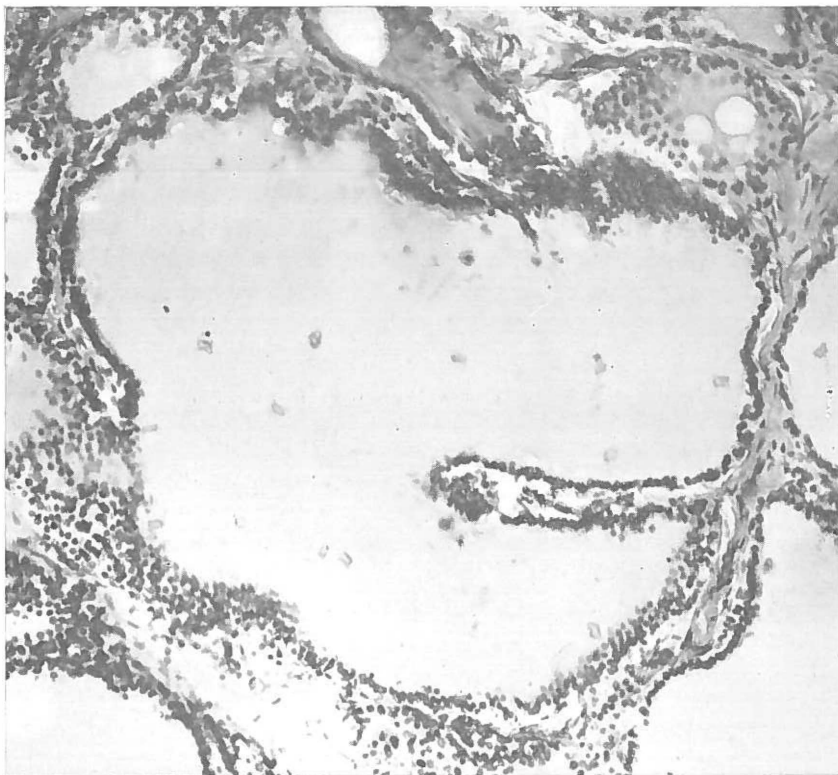
snoering van jonge follikeltjes. Kleine blaasjes met hetzelfde hoge cylinder-epitheel, in verband liggende met deze „Polsters”, treft men echter nergens aan. Wel is het mogelijk, dat onder invloed van de diphtherie het proliferatie-epitheel in deze klier wat vermeerderd is.

Uit de reeks dezer voorbeelden, die tezamen eenigermate een voorstelling kunnen geven over de wijze waarop de schildklier groeit, blijkt wel, dat de drie verschillende factoren, welke I s e n s c h m i d ¹⁾ van zoo groot belang acht — de vergrooting der follikels en de vermeerdering door uitspruiting en door deeling — zeker geen gelijk aandeel hierin hebben. Beelden immers, die op afsnoering van kleine follikels zouden wijzen, worden vrijwel niet waargenomen. Daarentegen is het meest opvallende verschijnsel in de schildklier bij den groei van het individu, dat de follikels in diameter toenemen en dat er proliferatie-epitheel optreedt. Deze vergrooting der blaasjes zal ongetwijfeld een aanzienlijke vermeerdering van het gewicht van het orgaan veroorzaken, daar het gewicht van het colloid immers evenredig is met de derde macht van den straal van de ruimte, waarin het ligt, verondersteld dat deze bolvormig is.

Zelfs een geringe vergrooting van den gemiddelden diameter der blaasjes, die bij het microscopische onderzoek door de aanzienlijke variabiliteit hunner vormen en afmetingen in het geheel niet op den voorgrond behoeft te treden, kan dus reeds een groote vermeerdering van de hoeveelheid colloid en eo ipso van het gewicht van het orgaan veroorzaken. Daarbij komt nog, dat het histologische beeld in de coupes, tengevolge van de vele niet aequatoriaal gesneden follikels, nog meer varieert dan in werkelijkheid het geval is.

De afsnoering van kleine follikeltjes uit groote wordt, zooals reeds gezegd is, in het Groningsche materiaal van schildklieren van kinderen vóór de puberteit vrijwel niet aangetroffen; deze factor is in die periode zeker niet van groot belang voor het verklaren van de toename van het gewicht van het orgaan. De andere wijze van vorming van nieuwe follikels, welke I s e n s c h m i d aangeeft, namelijk deeling van grootere door het ingroeien van septa, is door de nieuwere inzichten in den bouw van het orgaan, welke waarschijnlijk achten dat er in de schildklier vertakte follikels voorkomen, op den achtergrond gedrongen. Vele beelden, die men bij oppervlakkige beschouwing zou kunnen duiden als het ingroeien van een septum in het lumen van een follikel, zullen in werkelijkheid wel veroorzaakt worden doordat juist een vertakkingsplaats getroffen is. (Afb. 9). Dergelijke „in het lumen groeiende septa” moeten scherp onderscheiden worden van de beelden, die door atrophie en verdwijnen van den wand tusschen twee follikels kunnen ontstaan. Want deze laatstgenoemde zijn bekleed met plat epitheel en loopen spits

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 5—205 (1910).



Afb. 9. S. 4144. Schildklier van een jongen van 7 jaar. Groote follikel met septum. Veel proliferatie-epitheel. Lichte desquamatie.

toe, gene echter hebben een bekleeding van cubisch- of zelfs proliferatie-epitheel, terwijl hun top afgerond is.

Daar nu van een toename van het aantal follikels tijdens den groei van de schildklier vrijwel niets blijkt, moet de verklaring hiervan dan ook hoofdzakelijk gezocht worden in de vergrooting der reeds bestaande follikels. Hoewel het buitengewoon moeilijk is de toename van hun diameter nauwkeurig vast te leggen in maat en getal, toch zal wel iedereen overtuigd zijn, dat de follikels in de puberteit veel grootere afmetingen bezitten dan in den zuigelingenleeftijd. Het heeft niet aan pogingen ontbroken om de gemiddelde grootte der follikels nauwkeurig te meten, maar er is tot nog toe geen methode gevonden, die den toets der kritiek kan weerstaan. Schaer¹⁾ en Orator en Schleussing²⁾ hebben, om de niet equatoriaal getroffen follikels zooveel mogelijk uit te schakelen, slechts de grootste of de meest voorkomende diameters geteld. Terecht vestigen de twee laatstgenoemde onderzoekers er

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 36 – 249 (1928).

²⁾ „Schilddrüse und Kropf am Niederrhein“ (1931).

zelf de aandacht op, dat de objectiviteit dezer methode veel te wenschen overlaat. De Oca¹⁾ heeft de follikels door middel van projectie op millimeterpapier geteekend. Zijn methode heeft het voordeel, dat vorm en afmetingen dan tenminste nauwkeurig vastgelegd worden, maar zij houdt niet voldoende rekening met de niet aequatoriaal geraakte blaasjes, terwijl juist het aantal van deze sterk afhankelijk zal zijn van den gemiddelden diameter van alle follikels.

Merkwaardig moet het genoemd worden, dat zoover mij bekend, niemand ooit getracht heeft door een mathematisch-statistische analyse de „populatie” der follikels te onderzoeken. Ongetwijfeld zal deze methode echter niet eenvoudig zijn.

Bij gebrek aan een niet te ingewikkelde methode heb ik er van afgezien om geregeld metingen te verrichten. In eenige gevallen, waarin dit van belang scheen, heb ik wel eens enkele maten van follikels opgegeven, maar in de meeste gevallen moest met een schatting van hun grootte worden volstaan.

Schaeer en Orator en Schleussing nemen aan, dat er tot het einde van de puberteit een toename van de afmetingen der follikels plaats heeft, al is hun methode van onderzoek dan ook niet geheel juist. Daarna, tot in het senium, zouden de blaasjes daarentegen weer kleiner worden. Tijdens de groeiperiode der follikels treedt het proliferatie-epitheel hoe langer hoe meer op den voorgrond. Terwijl er bij zuigelingen niets van te bespeuren is, wordt het in den kleuterleeftijd pas goed zichtbaar. In of na de puberteit echter neemt men duidelijke beelden waar, die op afsnoering van kleine blaasjes wijzen.

Zooals in hoofdstuk I reeds werd opgemerkt, wisselen de inzichten over de functies van dit proliferatie-epitheel nog sterk. H.²⁾ en E. Loeschke³⁾ meenen, dat deze cellen colloid zouden secreneeren, terwijl Goormaghtigh⁴⁾ daarentegen overtuigd is, dat ze het juist zouden resorbeeren. Ook over hun potentie tot het vormen van jonge follikels heerscht nog verschil van meening. De dicht opeenliggende celkernen van groote afmetingen en de hyperaemie, die men hier dikwijls aantreft, wijzen in ieder geval in de richting van een sterke werkzaamheid van dit epitheel.

Het is zeer zeker merkwaardig, dat men het proliferatie-epitheel bij zuigelingen vrijwel niet aantreft. Hesselberg⁵⁾ beeldt één plekje af, waarin het voorkomt; zelf heb ik het pas bij een kind van 7 maanden in zeer geringe hoeveelheid aangetroffen. Naarmate de hoeveelheid colloid in de schildklieren van heel jonge kinderen bij het stijgen van den leeftijd toeneemt, treedt daarbij tevens het proli-

¹⁾ Ziegler's Beiträge, 85—333 (1930). ²⁾ Verh. d. Deutschen Path. Gesellsch., 1934—204. ³⁾ Zieglers Beiträge, 98—521 (1937). ⁴⁾ Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 78—2390 (1934) en American J. of Pathology, X—713 (1934). ⁵⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 5—322 (1910).

feratie-epitheel duidelijker te voorschijn. De veronderstelling ligt dus voor de hand, dat de eerste groei van de follikels bij zuigelingen door rekking van den wand geschiedt, tengevolge van het opstapelen van colloid, zonder dat er aanvankelijk een vermeerdering van het aantal cellen plaats vindt. Men ziet immers, hoe in deze periode de kernen verder vaneen komen te liggen, waarbij de cellen tevens platter worden. Bij de verdere vergrooting der follikels zijn echter na verloop van tijd ook nieuwe cellen noodig om den wand van de voortdurend groeiende blaasjes te kunnen blijven vormen. Aangezien juist nu het proliferatie-epitheel zich ontwikkelt is het dan ook wel zeer waarschijnlijk, dat deze nieuwe cellen uit dit epitheel zullen ontstaan.

Tenslotte komt de groei van de follikels tot stilstand. In de puberteit bereiken zij, volgens de onderzoekingen van Schae¹⁾ en van Orator en Schleussing,²⁾ hun maximale afmetingen. Men zou zich nu kunnen voorstellen, dat het proliferatie-epitheel dan overbodig is geworden. Dit is echter blijkbaar niet het geval, want juist in deze periode krijgt men in de coupes beelden te zien, die den indruk maken dat hier en daar kleine follikeltjes afgesnoerd worden. Toch gaat dit niet meer met een belangrijke vergrooting van de schildklier gepaard, want na de puberteit neemt het gewicht van het orgaan slechts weinig meer toe.

Men moet dus aannemen, dat de functies van het proliferatie-epitheel, wat zijn groeiverschijnselen betreft, tweeledig zijn:

in de 1ste plaats zorgt het voor den aanmaak van nieuwe cellen bij den groei van den follikel,

in de 2de plaats kan het, wanneer de follikels niet meer groeien, nieuwe follikels vormen.

Deze opvatting komt goed overeen met wat men in de coupes kan waarnemen en verklaart ook, waardoor — althans in het Groningsche materiaal — de afsnoering van jonge follikels uit oudere en grootere bij den groei van het orgaan van weinig belang is. Het belangrijkste proces, dat hierbij plaats grijpt, is dus de vergrooting van de reeds bestaande blaasjes. Het is echter zeer wel mogelijk, dat dit proces niet in alle streken van de wereld een gelijk verloop heeft.

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 36 — 249 (1928). ²⁾ „Schilddrüse und Kropf am Niederrhein“ (1931).

HOOFDSTUK III.

DE SCHILDKLIER VAN VOLWASSENEN.

In aansluiting aan het onderzoek van de schildklieren van neonati en kinderen werden 300 klieren, afkomstig van lijken van personen van 20 jaar en ouder onderzocht: te weten 171 mannen en 129 vrouwen. Van deze klieren werden de gemiddelde gewichten berekend voor leeftijdsklassen van telkens tien jaren. Daar bleek, dat de grootte van het orgaan bij mannen en vrouwen zeer weinig verschilde, werd geen verdere verdeling gemaakt naar de geslachten. Meteen kon daardoor voorkomen worden, dat het materiaal te veel zou worden versnipperd. Tabel 2 geeft een overzicht van de gewichten in de verschillende decennia:

LEEFTIJD	AANTAL ONDER- ZOCHE KLIEREN	GEMIDDELDE GEWICHT
(15 – 20 jaar)		(18,8 g.)
20 – 30 jaar	35	23,8 g.
30 – 40 jaar	34	21,7 g.
40 – 50 jaar	47	22,7 g.
50 – 60 jaar	62	21,2 g.
60 – 70 jaar	71	19,8 g.
ouder dan 70 jaar	51	18,4 g.

Tabel 2. Gewicht der schildklieren van volwassenen in verschillende leeftijdsgroepen.

De uitkomsten van dit onderzoek zijn in afb. 10 weergegeven met een dikke lijn. Zooals uit de verdere curven in deze graphiek te zien is, blijkt duidelijk, dat ook in het Noorden van Nederland, evenals in andere onderzochte gebieden, na het bereiken van een maximum gewicht kort na de puberteit, een langzame daling optreedt. In streken, waar ernstige kropendemieën heerschen, stijgt evenwel de curve dikwijls weer op ouderen leeftijd („Greisenkropf”). In Groningen blijkt hiervan niets, evenmin als bijvoorbeeld in andere streken, waar weinig krop heerscht.

Het meest opvallende is wel, hoe gering het gemiddelde gewicht van de schildklier in Groningen en omstreken is, als men het vergelijkt met de gegevens uit Utrecht, Düsseldorf of Bern, waar in meer of minder sterke mate krop voorkomt. De ligging van de Groningsche lijn komt overeen met die uit kropvrije streken als Moskou en Kiel.

Met nadruk wil ik er nog eens op wijzen, dat deze curve voor Groningen opgebouwd is uit de gemiddelden van alle schild-

klieren die onderzocht werden, slechts met uitzondering van eenige schildklieren van patiënten, die aan een ziekte van dit orgaan zijn overleden en die in de periode, waarin het onderzoek verricht werd, ter obductie zijn gekomen.

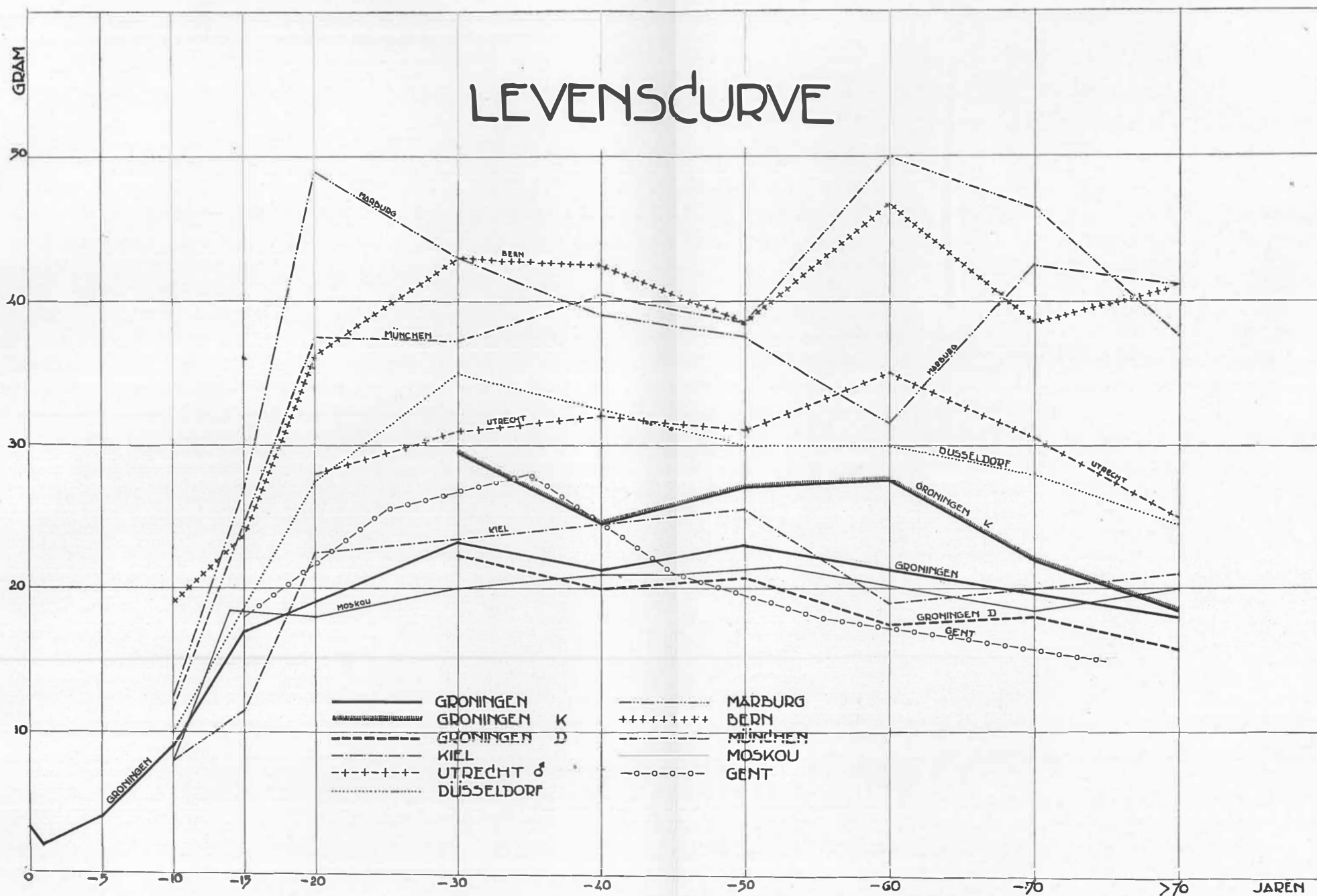
Wanneer men de curven verder nauwkeurig bezielt, treft het — zooals reeds gezegd — dat het hoogste gewicht gewoonlijk kort na de puberteit optreedt, maar dat van een duidelijke top in vele curven niets blijkt. De stijgingen en dalingen gaan zeer geleidelijk en de physiologische zwelling in de puberteit, die bij het onderzoek van schoolkinderen dikwijls wordt gevonden en gewoonlijk later weer verdwijnt, komt in de levenscurven niet tot uiting. Alleen de curve uit Marburg vormt hier een uitzondering. Ook de physiologische zwelling, welke volgens sommigen bij gravidæ zou worden aangetroffen, kan onder het materiaal in Groningen niet worden aangetoond. Vijftien organen van vrouwen tusschen 20 en 50 jaar, die tijdens of kort na een graviditeit zijn overleden, wogen gemiddeld 25,8 gram, terwijl het gemiddelde schildkliergewicht van 41 vrouwen, bij wier overlijden geen zwangerschap bestond of kort te voren bestaan had, 22,1 gram bedroeg. Neemt men de groote spreiding der gewichten in aanmerking (van 14 tot 50 gram in de eerste groep en van 8 tot 55 gram in de tweede) dan bestaat er toch zeker groote kans, dat het geringe verschil in gemiddelde gewicht door toevallige omstandigheden kan veroorzaakt zijn.

Wat mag nu als het normale gewicht van de schildklier van volwassenen in het Noorden van Nederland beschouwd worden?

De opgaven in de litteratuur voor het gewicht van een normale glandula thyreoidea verschillen nogal sterk. Zoo vermelden zoowel van den Broek¹⁾ als Braus,²⁾ dat het tusschen 30 en 60 gram zou liggen. Köster³⁾ heeft voor mannen in Utrecht 30 à 35 gram en voor vrouwen ongeveer 30 gram berekend. Het gemiddelde gewicht moet echter in Utrecht aanzienlijk hooger liggen, omdat Köster bij zijn bepalingen een aantal klieren, die sterk in grootte afweken, buiten beschouwing heeft gelaten.

Teneinde het normale gewicht van de schildklier in het Noorden van Nederland te berekenen, werden uit het aantal van driehonderd klieren diegene uitgezocht, waarin geen belangrijke afwijkingen voorkwamen. Knobbels bijvoorbeeld moesten geheel ontbreken, zoowel bij het macroscopische als bij het microscopische onderzoek. Ook ontstekingen, cysten en groote hoeveelheden lymphocyten mochten er niet in aangetroffen worden. Daarentegen zijn enkele kleine lymphocytenhaardjes, die men zoo vaak in de peripherie van de kwabben kan vinden, geen reden geweest om de klier als ziekelijk veranderd te beschouwen. Van de driehonderd onderzochte

¹⁾ Leerboek der beschrijvende ontleedkunde van den mensch, III — 212. ²⁾ Anatomie des Menschen. ³⁾ Acad. proefschrift, Utrecht (1929).



Afb. 10. „Levenscurven” van schildklieren uit verschillende plaatsen (naar gegevens van Wegelin, Kucher, Köster e.a.).

klieren toonden 175 geen of slechts zulke geringe veranderingen, dat zij medegerekend konden worden bij het berekenen van het gemiddelde gewicht van de „normale” klier. Van deze 175 organen waren 58 afkomstig van vrouwen en 117 van mannen. Zooals men met een oogopslag kan zien toont een op deze wijze uitgelezen verzameling een gewichtscurve (in afbeelding 10 aangeduid als „Groningen D”), welke iets lager ligt dan de lijnen, die de gewichten van het geheele materiaal en van de schildklieren met knobbels („Groningen K”) aangeven. In tabel 4 (blz. 36) zijn de desbetreffende getallen aangegeven.

Om nu de grootte van de „normale” schildklier te bepalen, werd nagegaan, welke gewichten het meeste voorkwamen, omdat men mag aannemen, dat deze toch wel het dichtst bij het normale zullen liggen. Daarbij is een verdeeling gemaakt in organen van individuen van 20—60 jaar en van meer dan 60 jaar oud, omdat het gewicht in het senium immers weer daalt. Tabel 3 geeft de uitkomsten van dit onderzoek van de 175 klieren weer.

LEEFTIJD	AANTALLEN „NORMALE” SCHILDKLIEREN MET EEN GEWICHT VAN:							
	< 10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-50	>50 gram
20-60 jaar	4	20	27	35	12	9	4	—
> 60 jaar	3	15	21	12	7	2	4	—
Totaal	7	35	48	47	19	11	8	—

Tabel 3. Spreiding der gewichten van 175 „normale” schildklieren.

Het aantal, dat 30 gram of meer weegt, bedraagt in deze groep slechts 19 van de 175 onderzochte klieren, terwijl 10 hiervan precies 30 gram zwaar zijn. Hier ligt dus blijkbaar de grens, waarboven een schildklier als ziekelijk vergroot moet worden beschouwd. De bouw van deze vergroote klieren zal aan het einde van dit hoofdstuk kort worden besproken. De ondergrens van het gewicht van het normale orgaan, die iets moeilijker te bepalen is, ligt bij 12 tot 15 gram.

Bij het berekenen van het gewicht van de „normale” schildklier hebben wij — bewust, maar eigenlijk ten onrechte — geen rekening gehouden met de doodsoorzaak van den bezitter van het orgaan. Het is immers bekend, dat in een aantal gevallen bij infectieuze aandoeningen een vermindering van het colloid in de klier kan optreden, zooals K ö s t e r en anderen hebben aangetoond. Soms ook zijn dergelijke klieren geheel normaal. Maar wanneer alle normale organen nu weer in verschillende groepjes zouden worden ingedeeld, daarbij rekening houdende met de tot den dood leidende ziekte, zou het materiaal dermate versnipperd worden, dat de

statistiek waardeloos zou worden. Slechts het onderzoek van een groote hoeveelheid schildklieren, die afkomstig zijn van na een ongeval overleden individuen, zou gegevens kunnen opleveren over de grootte van het werkelijk normale orgaan.

Samenvattende komen wij dus tot de slotsom: het normale schildkliergewicht van volwassenen in het Noorden van Nederland bedraagt 15 tot 30 gram. Het gewicht van 30 à 60 gram, dat van den Broek als normaal opgeeft, of dat van 20 à 50 gram, hetwelk Köster als het normale voor Utrecht heeft berekend, heeft dus zeker geen algemeene geldigheid voor geheel Nederland.

In de vorige hoofdstukken zijn reeds de verschillende inzichten in den bouw van het normale orgaan ter sprake gekomen. De meening werd daarbij uitgesproken, dat het hoge, smalle epitheel met zijn dicht opeengedrongen, soms iets ovale, in palissadenstand staande, zeer donkere kernen — het proliferatie-epitheel — voor de aanvulling van de cellen in den wand van den in grootte toenemenden follikel zou zorg dragen. Als de blaasjes een zekere afmeting hebben bereikt, zouden verder ook nieuwe follikels uit dit epitheel gevormd kunnen worden. Het eerste proces — de vergroting der follikels — wordt van groot belang geacht voor den groei van de schildklier bij kinderen; het laatste — de vorming van nieuwe follikels —, treedt tijdens de puberteit en bij volwassenen op den voorgrond.

Algemeen wordt aangenomen, dat de follikels bij oudere individuen niet meer in grootte toenemen. Volgens Schaer¹⁾ en Orator en Schleussing²⁾ zouden zij na het dertigste jaar zelfs kleiner worden. De hoeveelheid „proliferatie-epitheel” is bij de schildklieren van volwassenen in de meerderheid van de gevallen gering. „Polsters” worden slechts zelden aangetroffen. Naast een aantal organen, waarin in het geheel geen proliferatie-epitheel wordt gevonden, zijn er verscheidene, waarin het slechts in enkele ronde follikels een deel van den omtrek inneemt. Daaronder is weer een klein aantal, waarin het duidelijk tot afsnoering van kleine blaasjes komt. Gewoonlijk liggen de nieuwgevormde follikels harmonisch tusschen de grootere; bij sommige puilt de groep nieuwgevormde follikels een weinig in het lumen van den moederfollikel uit. Hieruit blijkt wel, dat in de meeste schildklieren de vorming van nieuwe follikels niet in sterke mate plaats vindt, in verscheidene zelfs in het geheel niet.

Hoewel het voor de hand ligt te veronderstellen, dat het orgaan door het kleiner worden van de follikels na de puberteit in gewicht zou dalen, wordt deze vermindering toch eenigszins teniet gedaan door de vorming van nieuwe follikels. Op ouderen leeftijd komen bovendien nog andere processen voor, die het gewicht doen ver-

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 36—249 (1928). ²⁾ „Schilddrüse und Kropf am Niederrhein” (1931).

minderen, bijvoorbeeld atrophie simplex en atrophie fusca, al dan niet gepaard gaande met lymphocyten-infiltraties, voornamelijk aan de periferie.

De veranderingen in de schildklieren van oude mensen zijn uitvoerig door Clerc¹⁾ nagegaan. Uit zijn beschrijving moet men wel afleiden, dat de klier in het senium veel minder werk kan verrichten dan op jongeren leeftijd. De histologische beelden, die ik zelf heb waargenomen, wijzen ook in die richting. Zoo heb ik bijvoorbeeld dikwijls follikels met donker gekleurd colloid aangetroffen, waarvan het epitheel opvallend plat was. Ook ziet men soms een vermeerdering van het interlobulaire bindweefsel. Nu en dan echter vindt men gedeelten, waarin het epitheel hoog is en donker gekleurd, zoodat het daar weer een zeer actieven indruk maakt.

Er heerscht dan ook geen overeenstemming tusschen de verschillende onderzoekers over de functie van de schildklier op hooger leeftijd. Dogliotti en Nizzi-Nutti²⁾ nemen zelfs aan, dat het orgaan in het senium juist sterker zou gaan werken om de stofwisseling, die neiging heeft om lager te worden, weer aan te zetten.

Tot slot van dit hoofdstuk moet nog een korte beschrijving volgen van de schildklieren, waarbij, ondanks het ontbreken van ernstige ziekelijke afwijkingen, toch een te hoog gewicht is gevonden. In het geheel was dit 19 maal het geval onder de 175 organen, die tot de groep der oorspronkelijk voor „normaal” gehouden schildklieren behooren. Hiervan wogen acht stuks 35 gram of meer. Het hoogste gewicht bedroeg 48 gram. De overige organen meen ik buiten bespreking te kunnen laten, omdat toch wel niemand aantoonbare verschillen zal verwachten in klieren, waarvan het gewicht even minder of even meer bedraagt dan 30 gram, de grens, waarboven zij in het Noorden van Nederland ziekelijk vergroot moeten worden genoemd.

Als voorbeeld laat ik hier de beschrijving van de grootste tot deze groep behorende schildklier volgen.

S. 4340. Bij een 29-jarige vrouw, gewoon hebbende te Emmererfscheidenveen, die overleden was aan hevige bloedingen na de bevalling, werd een schildklier van 48 gram gevonden.

De follikels zijn dikwijls te groot; sommige hebben een diameter van 800 μ ; de meeste zijn niet grooter dan 500 μ . Alle liggen dicht opeen. Het epitheel is laag cubisch, met enkele randjes proliferatie-epitheel, zonder dat er duidelijk nieuwe follikeltjes gevormd worden. De follikels zijn rond of wat afgeplat. Er is weinig bindweefsel. Het colloid is homogeen en roserood. Er is flinke (postmortale) desquamatie.

Diagnose: struma diffusa colloides.

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 10-1 (1912). ²⁾ Endocrinology, 19-289 (1935).

Ongetwijfeld zullen de groote follikels hier een belangrijke rol gespeeld hebben bij het veroorzaken van het verhoogde gewicht van het orgaan. Hoe groot het aandeel van dezen factor of van een eventueele vermeerdering der follikels is, kan men zonder uitgebreide berekeningen natuurlijk slechts onnauwkeurig schatten.

In zes van de zeven overige klieren met een gewicht van meer dan 35 gram werd een analoge bouw aangetroffen, terwijl in de achtste (S. 4532, man 67 jaar, gewoond hebbende te ter Apel, overleden door een ongeval en pneumonie), die 35 gram woog, talrijke schijven van *S a n d e r s o n - D a m b e r g* voorkwamen; ongetwijfeld was hier tevens een vermeerdering van het aantal follikels in het spel. Toch waren naast de gedeelten met zeer kleine follikeltjes ook velden met flinke, colloïdhoudende blaasjes aanwezig.

Op grond van den rijkdom aan colloïd in al deze strumae kan men zich voorstellen, hoe gemakkelijk het orgaan onder invloed van allerlei factoren zijn normale grootte weer kan herkrijgen.

HOOFDSTUK IV.

DE SCHILDKLIER MET KNOBBELS.

In het vorige hoofdstuk zijn verschillende bijzonderheden besproken, die werden waargenomen bij het onderzoek van 175 schildklieren, waarin geen grove afwijkingen aantoonbaar waren en welke in aanmerking kwamen om te worden meegeteld bij het berekenen van het gewicht van de „normale” schildklier van volwassenen. Hier volgen thans eenige gegevens over 106 schildklieren, welke alle afkomstig zijn uit lijken van volwassenen en waarin „knobbels” zijn aangetroffen. Het betreft 45 organen van mannelijke en 61 van vrouwelijke individuen. Zooals reeds is medegedeeld, werden in het geheel 300 schildklieren van volwassenen onderzocht; 175 van deze konden worden ingedeeld bij de zoogenaamde normale schildklieren. Bij 19 van de 125 overige werden allerlei verschillende afwijkingen aangetroffen — metastatische tumoren, ontstekingsinfiltraten, abscessen, zeer sterk uitgezette follikels (follikelcysten) en zoovooorts — welke hier verder niet besproken zullen worden.

Wanneer men zich rekenschap wil geven over het vóórkomen van knobbels in schildklieren, is het natuurlijk een eerste vereischte om deze afwijkende gedeelten systematisch op te sporen. Dit is echter niet steeds even gemakkelijk, want het is noodzakelijk, ten einde niets over het hoofd te zien, de organen pas na de fixatie in formaline in plakjes te snijden. Hoewel de kleur daardoor eenige veranderingen ondergaat, is het slechts dan mogelijk, ook knobbeltes van geringe afmetingen te vinden. Vooral wanneer zij veel colloid bevatten zal men ze in het sneevlak, dat in verschen toestand is aangebracht, gemakkelijk over het hoofd zien. De ervaring leerde trouwens, dat ook andere details in het versche sneevlak veel minder duidelijk te zien zijn, dan wanneer men het orgaan eerst fixeert en pas daarna snijdt. Als knobbels hebben wij beschouwd alle scherp omschreven, tegenover de omgeving door kleur, samenstelling of doorzichtigheid afstekende gedeelten, welke bij het microscopisch onderzoek een min of meer op schildklierweefsel gelijkenden bouw bleken te hebben.

Zooals bij de bespreking der zoogenaamde normale schildklieren reeds is medegedeeld, zijn de organen, waarin knobbels voorkomen, gemiddeld iets zwaarder en grooter dan de eerstgenoemde. De curve, die hun gewicht in de verschillende leeftijdsgroepen van 10 jaren aangeeft, — in afb. 10 aangeduid als „Groningen K” —, ligt voor personen van het twintigste tot het zestigste levensjaar tusschen ongeveer 25 en 30 gram, en daalt vervolgens tot dicht bij het niveau van de „normale” klieren, tot ongeveer 18 gram.

De getallen zijn nog eens gerangschikt in tabel 4, te samen met een overzicht van het voorkomen van „klieren met knobbels” in ons materiaal.

Leeftijd	Aantal onderzochte schildklieren	Hiervan waren knobbelig:						Gewichten van	
		totaal		♂		♀		knobbelige schildklieren (m. en v.)	„normale” schildklieren
		aantal	in %	aantal	in %	aantal	in %	Groningen K	Groningen D
10-20 j.	26	3	11.5	—	—	—	—	—	—
20-30 j.	35	8	22.9	4	25	4	21.1	29.9	22.2
30-40 j.	34	7	20.6	2	9.5	5	38.5	24.9	20.4
40-50 j.	47	18	38.3	7	19.2	11	47.8	26.6	20.7
50-60 j.	62	21	33.9	8	22.9	13	48.1	27.1	17.4
60-70 j.	71	29	40.9	10	25.6	19	59.4	21.9	17.9
meer dan 70 j.	51	23	45.1	14	38.9	9	60	18.5	15.9

Tabel 4. Gewicht en frequentie van „schildklieren met knobbels”, gerangschikt naar leeftijdsgroepen van 10 jaren.

De lijn „Groningen K”, die in afb. 10 deze variaties weergeeft, heeft het zelfde verloop als de lijn „Groningen D”, welke het gewicht van de normale klieren voorstelt, alleen ligt zij op een hoger niveau. Beide lijnen dalen op hoogen leeftijd. Deze gemiddelden zijn echter berekend uit nog sterker varierende individueele gewichten dan van de „normale” klieren. Het spreekt van zelf, dat het aantal der organen, dat te geringe afmetingen heeft, slechts klein is, doch dat de te groote glandulae thyreoideae in deze groep sterker vertegenwoordigd zijn dan bij de normale. Slechts twee schildklieren van mannen en eveneens twee van vrouwen wogen precies 30 gram. De spreiding der gewichten is in tabel 5 weergegeven.

GEWICHT:	AANTALLEN SCHILDKLIEREN, WAARVAN HET GEWICHT BEDRAAGT:	
	bij mannen	bij vrouwen
minder dan 10 g.	1	0
10—15 g.	4	14
15—30 g.	31	30
30 g. of meer	9	17

Tabel 5. Spreiding der gewichten van „schildklieren met knobbels”.

Het macroscopische aspect van de knobbels verschilt sterk: in het algemeen kan men colloïdrijke, waarin de septa der follikels vaak met het bloote oog zichtbaar zijn, onderscheiden van grijsgele of geelgrijze, niet transparante knobbeltsjes, waarin geen follikels te zien zijn. De afmetingen van beide typen varieren van slechts microscopisch zichtbaar tot knikker groot. De eerste soort kan in

één klier sterk in hoeveelheid wisselen; soms zijn ze solitair, maar dikwijls ook komen zij multipel in het orgaan verspreid voor; vooral op ouderen leeftijd is dit laatste het geval. Parenchymateuze knobbels hebben vaak gelijke afmetingen als de colloïdrijke. Zij kunnen echter ook grooter zijn; in het onderzochte materiaal werden enkele ter grootte van een stuiter gevonden. Gewoonlijk zijn zij solitair; veel minder dikwijls dan bij de colloïdrijke treft men er twee of meer aan.

Behalve deze knobbels, welke reeds bij het macroscopische onderzoek worden ontdekt, kunnen, soms pas bij het microscopiseeren, ook nog celformaties worden gevonden, wier bouw zóó volkomen overeenstemt met dien van de reeds macroscopisch zichtbare knobbels, dat zij, ondanks hun geringe afmetingen, eveneens tot deze groep moeten behooren. Evenals de macroscopische knobbels in twee groepen zijn te verdeelen, kan men ook de microscopische in de zelfde twee typen onderscheiden. Dit is gewoonlijk niet bijzonder moeilijk, omdat beide typen belangrijke verschillen in bouw en eigenschappen toonen, hoewel zij ook een aantal punten van overeenkomst bezitten. Er zijn dan ook verschillende onderzoekers, zooals *Aschoff*¹⁾ bijvoorbeeld, die meer nadruk leggen op deze punten van overeenkomst dan op de verschillen, en daarom slechts het bestaan van één enkele soort van knobbels willen aanvaarden.

Maar het is beter, alvorens op dit verschil van opvatting nader in te gaan, een beschrijving te geven van enkele knobbels uit ons eigen materiaal. De twee verschillende typen hebben wij in het volgende geval naast elkander in één kwab waargenomen:

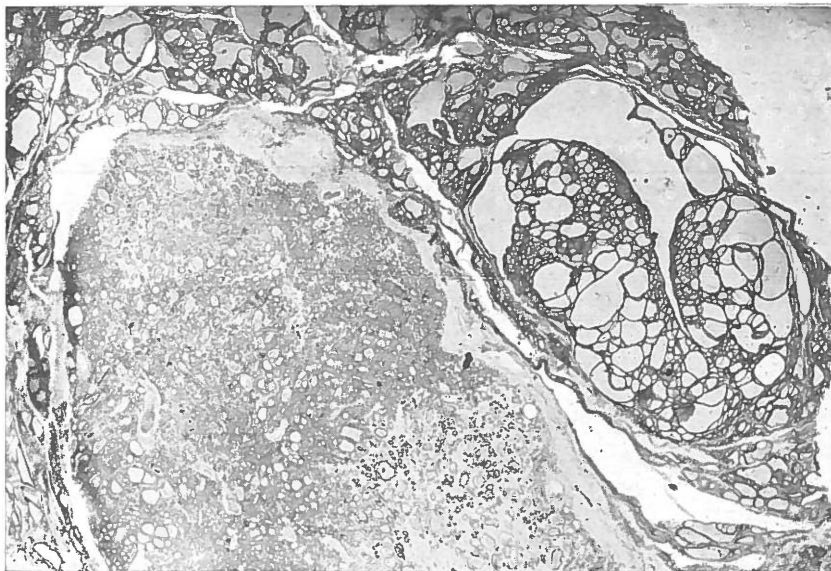
S. 4331. 55-jarige man met een strictuur van de urethra, overleden tengevolge van etterige pyelonephritis. De schildklier weegt 19 gram. (Afb. 11).

Midden in de rechter kwab wordt bij het macroscopische onderzoek een grijsgele, weinig transparante, afgekapselde knobbel aangetroffen. De afmetingen zijn ongeveer als die van een knikker; het centrum is wat donkerder van kleur. Onder dit gedeelte van de rechter kwab en onmiddellijk er aan grenzend bevindt zich een sterk transparant groen rond knobbeltje; bij dit laatste ontbreekt een kapsel. Het overige gedeelte van de klier is licht bruingeel.

Bij het microscopische onderzoek blijkt het eigenlijke klierparenchym weinig bijzonders te toonen. De meeste follikeltjes hebben afmetingen tusschen 250 μ en 350 μ , terwijl er natuurlijk ook vele kleinere zijn. Alle liggen dicht opeen en bevatten roserood homogeen colloïd. Het epitheel is cubisch met ronde kernen; soms is het ook wat lager, terwijl daar de kernen dan platter zijn. In vele follikels is langs een gedeelte van den omtrek proliferatie-epitheel aanwezig; hier en daar toont dit beelden, die op afsnoering van kleine follikels wijzen. Ook zijn er verscheidene kleine „Polsters” van Sanderson-Damberg.

De groote knobbel bestaat uit een celrijk weefsel, waarin talrijke zeer kleine follikeltjes zichtbaar zijn. Blaasjes van grootere afmetingen zijn in veel geringer aantal aanwezig en liggen ver van elkaar. De afmetingen van deze laatste bedragen maximaal 250 μ tot 300 μ . Zij zijn met colloïd gevuld, waarvan de kleurbaarheid nogal wisselt. Men treft follikels aan, welke een bleeke, homogene massa bevatten; in andere weer is de inhoud donker roserood,

¹⁾ Vorträge über Pathologie (1925) en Bericht 1e Kropfkongferenz (1927).



Afb. 11. S. 4331. Schildklier van een man van 55 jaar. Links een adenoma parenchymatosum, rechts een zgn. „dysplasia”.

terwijl in een aantal het centrum zich donker en de peripherie zich licht gekleurd heeft, of omgekeerd. De blaasjes zijn overal bekleed met breede cubische cellen, welke groote ronde kernen hebben, die op een kleinen afstand van elkaar gelegen zijn. Deze kernen hebben duidelijk grotere afmetingen dan die van de schildklierfollikels uit de omgeving. Slechts in weinig follikels zijn zij langs een klein gedeelte van den omtrek wat platter. Tevens valt op, dat zij, zoowel in vorm als in ligging, overal kleine onregelmatigheden vertoonen. Gedeelten van de wanden, waar de kernen zeer dicht opeen liggen en het epitheel wat hooger is dan elders in den follikel, zijn zeldzaam. Vooral treft het, dat er niet zooveel chromatine aanwezig is als in proliferatie-epitheel, zoodat men zoowel de kernen als zoodanig, als ook hun inwendige structuur afzonderlijk kan waarnemen, wat bij proliferatie-epitheel dikwijls niet mogelijk is. De talrijke kleine follikeltjes, welke tusschen de grootere liggen, hebben denzelfden bouw als deze. Bovendien zijn er tusschen hen nog weer talloze cellen, die niet duidelijk tot den wand van een follikel behooren. Op vele plaatsen zijn beelden aanwezig, welke wijzen op afsnoering van hoopjes cellen of van follikels uit den wand van grootere blaasjes. Overal langs hun omtrek kan men dit waarnemen.

Den bovenvermelde bouw vindt men echter slechts in een gedeelte van den knobbel. Er zijn groote gebieden, waarin de follikels alle ver van elkaar liggen, doordat er tusschen hen een roseroode, iets vezelige substantie aanwezig is, waarin zich slechts weinig cellen bevinden. Op verschillende plaatsen treft men kleine celgroepjes aan, welke geheel herinneren aan kleine follikeltjes, hoewel een lumen bij hen ontbreekt. Bovendien liggen er hier en daar verspreid enkele bindweefselcellen. De blaasjes hebben hier dikwijls een bekleeding van laag epitheel, terwijl het aantal cellen in hun wand ook verminderd is. Bloedvaten worden slechts weinig aangetroffen. Eenige „sinusoiden” en een gering aantal vaten met dikkere wanden moeten blijkbaar voor de voeding zorg dragen. Ook zijn er enkele wijde, met endotheel bekleede ruimten, waarin zich een rose massa bevindt. Het is niet geheel

duidelijk, of dit lymphruimten, dan wel schildklierfollikels met zeer atrophisch epitheel zijn. Een verdeeling in kwabjes, zooals men dat in normaal schildklierweefsel steeds aantreft, ontbreekt in den geheelen knobbel ten eenen male. De geheele formatie is omgeven door een gelaagde kapsel. Aan de binnenzijde ligt hyalien bindweefsel, daarop volgen afwisselend laagjes vezelig bindweefsel en langwerpige lamellen van cellen, die dezelfde afmetingen hebben als het follikel-epitheel, maar welke niet (meer) in folliculair verband liggen. Meer naar buiten zijn ovale follikeltjes aanwezig.

Misschien zullen sommigen uit deze lange beschrijving den indruk krijgen, dat deze knobbel een of andere zeldzame afwijking in de schildklier zou zijn, maar dit is in het geheel niet het geval. Het is namelijk een doodgewoon „microfolliculair schildklieradenoom”, een diagnose, welke wel iedere patholoog — hoe hij ook over de andere knobbels in dit orgaan moge denken — zal willen onderschrijven.

In de onmiddellijke nabijheid van dit adenoom ligt nu verder een eveneens sterk van het schildklier-parenchym afwijkende cel-formatie, welke een geheel anderen bouw heeft. Macroscopisch zag zij er uit als een sterk transparant, rond, erwtgroot knobbeltje, zonder kapsel. Hoewel één blik op afb. 11 meer inlichtingen over den bouw kan geven dan een ellenlange beschrijving, is het toch gewenscht de aandacht op een aantal détails te vestigen.

Opvallend is vooral, dat vele follikels, waaruit deze knobbel is opgebouwd, grootere afmetingen hebben dan die uit het omgevende schildklier-parenchym en zeker veel grooter zijn dan de blaasjes uit het microfolliculaire adenoom. Bovendien valt het op, dat er een groote, met colloïd gevulde langwerpige ruimte is, die van twee zijden door een opeenhooping van kleinere follikels als het ware wordt ingedeukt. Deze partijen kleine follikels zijn — wat op een overzichtsfoto natuurlijk niet te zien is — aan hun grens met de bovengenoemde ruimte op verscheidene plaatsen met proliferatie-epitheel bekleed. Men krijgt hier den indruk, dat een groote follikel van twee zijden volwoekert met enorme schijven van Sanderson-Damberg. De „moederfollikel” is met plat epitheel bekleed en haar colloïd is, evenals dat van de andere follikels uit dit gedeelte, wat bleeker en fletser dan dat van het omgevende schildklierparenchym. Zooals reeds gezegd, is echter op de plaatsen, waar de groep van andere blaasjes er in uitpuilt, hier en daar proliferatie-epitheel aanwezig.

De follikels, die dus blijkbaar in den „moederfollikel” gewoekerd zijn, hebben alle dunne scheidingswanden; hun afmetingen zijn gelijk aan die van normale schildklierblaasjes of iets grooter. Het epitheel is laag cubisch of plat, maar verschilt niet in vorm of afmetingen met cellen van dezelfde hoogte, waar deze in het normale parenchym worden aangetroffen. In enkele follikels bevindt zich typisch proliferatie-epitheel, soms met beelden, welke op afsnoering van kleine blaasjes wijzen. Op andere plaatsen ontbreken deze figuren echter geheel. Een verdeeling in lobuli is er niet. De kapsel is dun en wordt gedeeltelijk door een weinig vezelig bindweefsel gevormd, deels ook door min of meer plat gedrukte of ovale follikels.

In tegenstelling met het ernaast liggende adenoom hebben wij hier dus blijkbaar te doen met min of meer normaal schildklierweefsel, dat zich slechts in enkele opzichten van de omgeving onder-

scheidt. Allereerst valt daarbij op, dat er een dysharmonie in den bouw van het orgaan is. In plaats van een regelmatige verdeeling in ongeveer even groote en gelijk gebouwde kwabjes, zooals in het normale weefsel, treft men hier een gedeelte aan, dat door zijn grootere follikels en zijn andere architectuur de regelmatige verdeeling stoort. Men krijgt duidelijk den indruk, dat er een groote follikel is, waarin vele kleinere ingroeien. Evenmin als het eerstbeschreven adenoom, is dit tweede type van knobbel iets bijzonders in de schildklier. Men kan gemakkelijk een reeks van deze celformaties opstellen, beginnend bij een grooten follikel, waarin het epitheel zich op enkele plaatsen wat begint te roeren, terwijl kleine proliferaties in het lumen naar binnen woekeren, tot het stadium, waarin de „moederfollikel” geheel volgegroeid is. De afbeeldingen 12 t/m 16 geven een duidelijk overzicht van dit proces.

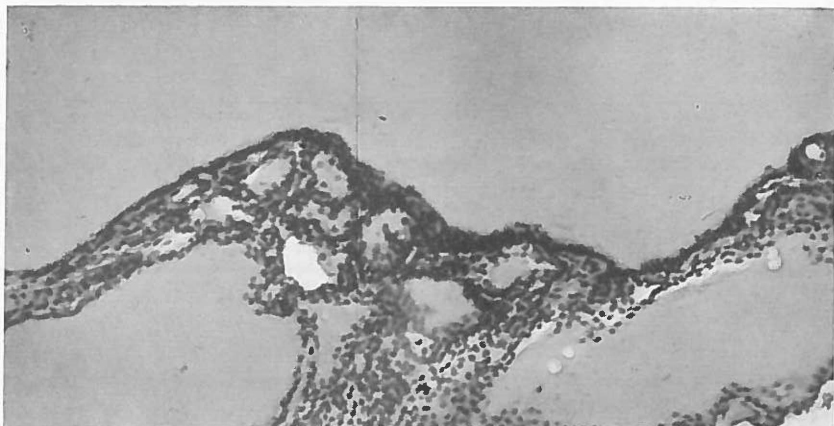


Afb. 12. S. 4424. Deel van den wand van een grooten schildklierfollikel, met een schijf van Sanderson-Damberg. Vorming van jonge follikels.

Op afb. 12 is het beginstadium te zien. Eén follikel is wat grooter dan de andere, terwijl een flinke schijf van Sanderson-Damberg, waarin proliferatie-epitheel en vorming van kleine follikeltjes te zien is, iets in het lumen uitpuilt. Tevens is hier eenige hyperaemie.

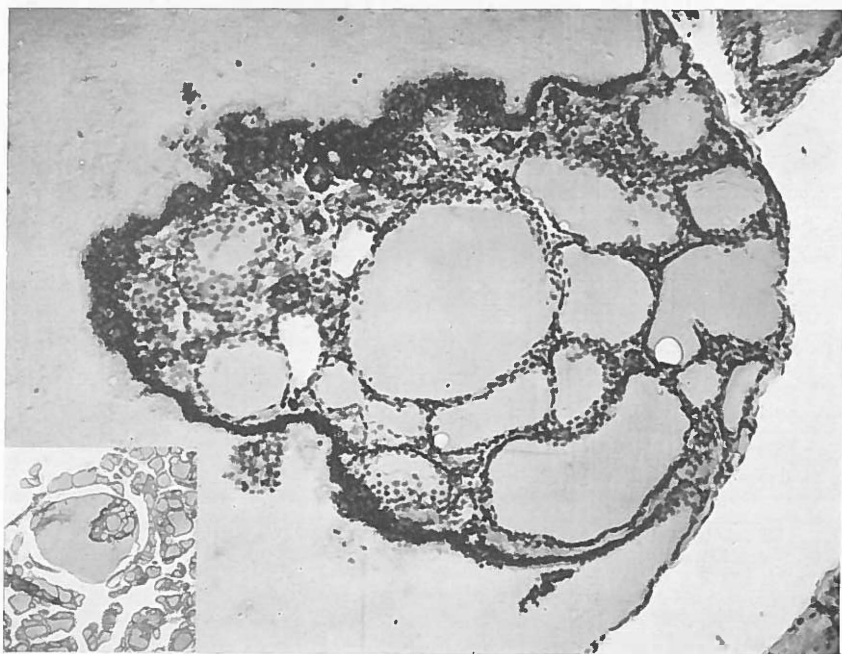
Een volgend stadium toont afbeelding 13. De groei van den „moederfollikel” is verder gegaan, terwijl ook de nieuwgevormde blaasjes zich vergroot hebben. Langs den wand van dit gedeelte is de „moederfollikel” bekleed met papillair gewoekerd proliferatie-epitheel.

Wat er daarna gebeurt, kan men zich gemakkelijk voorstellen: het stelsel van nieuwgevormde follikels groeit in het lumen, terwijl



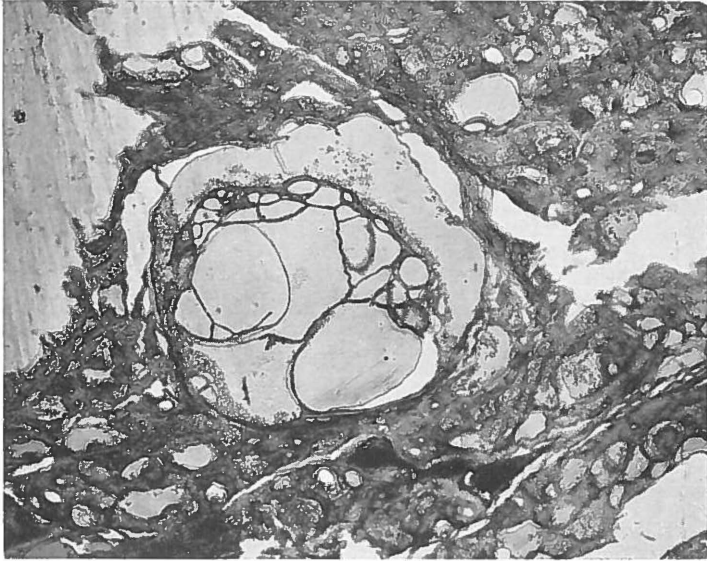
Afb. 13. S. 4353. Deel van den wand van een grooten schildklierfollikel. Beginnende groei der kleine follikeltjes in een schijf van Sanderson-Damberg.

de „jonge” follikeltjes eveneens groter worden en meer colloid gaan bevatten (zie afb. 14). De hierboven uitvoerig beschreven colloidrijke knobbel (afb. 11) kan men als het daarop volgende stadium beschouwen. Hierbij ziet men echter als bijzonderheid, dat



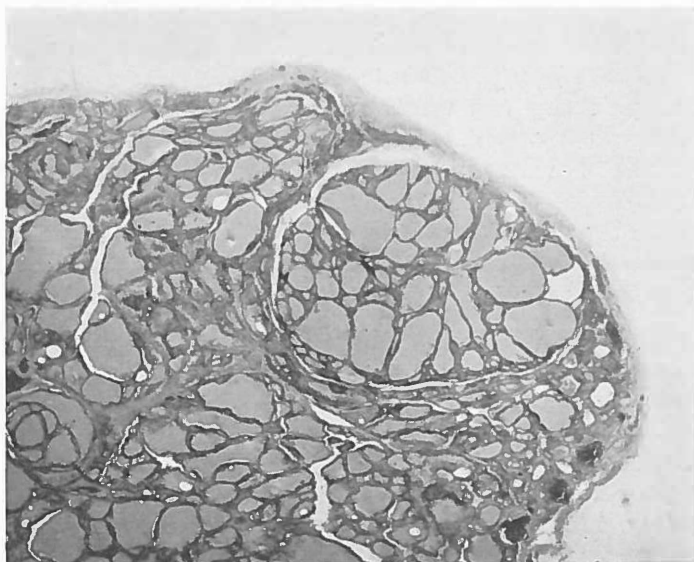
Afb. 14. S. 4216. Het stelsel van nieuwgevormde schildklierfollikels is in den „moederfollikel” ingegroeid. Links onder een overzichtsbeeld van dezen „moederfollikel” met zijn omgeving.

blijkbaar niet één, maar twee systemen van „jonge” follikels in het lumen groeien.



Afb. 15. S. 4515. Ontstaanswijze van een „dysplasie” in de schildklier. De „moederfollikel” is bijna volgegroeid. Lichte desquamatie van epitheel.

Een markante schakel uit de reeks is afgebeeld in afbeelding 15, waar een stelsel van zeer groote, colloïdrijke follikels in een sterk vergroote moederfollikel is binnengegroeid, zoodat slechts een spleetvormige ruimte, in den vorm van een kwartier van de maan, ervan overgebleven is. De desquamatie, welke hier in geringe mate is opgetreden, berust op postmortale veranderingen. Wanneer dit groeiproces nog verder gaat, is het wel duidelijk, dat de spleetvormige ruimte tenslotte geheel verdwijnt, zoodat men midden tusschen de kwabjes een scherp omschreven gedeelte zal aantreffen, met sterk colloïdhoudende groote follikels. Van den moederfollikel is dan niets of vrijwel niets meer te zien (afbeelding 16), terwijl er bovendien bij dezen groei een kapsel is ontstaan. Een dergelijke formatie heeft dan dus een bouw, die in principe weliswaar overeenkomt met normaal schildklierweefsel, maar toch enkele verschillen toont. Zoo is er de reeds eerder genoemde „dysharmonie” in de algemeene structuur, welke vooral goed met een loupe is te zien. Bovendien is de formatie dikwijls afgekapseld, terwijl de omgevende follikels een afgeplattten, min of meer ovalen vorm hebben, waardoor de dysharmonie nog versterkt wordt. Een verdeling in kwabjes ontbreekt steeds. De follikels zelf hebben geheel den zelfden bouw als normale blaasjes, behalve dan dat zij dikwijls grootere afmetingen bezitten. Het epitheel is cubisch of laag cubisch in de kleine blaasjes



Afb. 16. S. 4315. Duidelijke dysharmonie in den bouw der schildklier. Een colloid-knobbeltje is gevormd, dat „dysplasie” wordt genoemd.

en plat in de grootere, terwijl proliferatie-epitheel in wisselende hoeveelheden kan worden aangetroffen en zelfs ook geheel kan ontbreken. Wanneer de „moederfollikel” nog niet geheel is volgegroeid, is deze op de plaats, waar het stelsel van follikels in zijn lumen uitpuilt dikwijls met proliferatie-epitheel bekleed; het ligt hier vaak in plooitjes, zoodat dezelfde beelden ontstaan, welke in het tweede hoofdstuk bij de schildklieren van individuen in de puberteit geschetst zijn en welke gewoonlijk worden verklaard als afsnoering van kleine blaasjes uit dit epitheel. Dit proces kan ook weer in de nieuwgevormde follikels plaatsvinden, maar uitsluitend, evenals in het normale weefsel, op die plaatsen, waar proliferatie-epitheel ligt, dus slechts langs een gedeelte van den omtrek.

Dergelijke knobbels nu van het laatst beschreven type kunnen een aanzienlijke grootte bereiken. De verzorging met bloed hierin laat blijkbaar dikwijls te wenschen over, want men treft er nooit groote vaten in aan, daarentegen wel dikwijls, vooral in het centrum, degeneratieve veranderingen. Veelvuldig ziet men, bijvoorbeeld, kleine bloedingen in één of twee der sterk uitgezette blaasjes. Ook treft men dikwijls oedeem aan in het stroma van het knobbeltje, terwijl een eigenaardige degeneratie van het bindweefsel evenmin zeldzaam is, waardoor men het niet meer van het omgevende colloid kan onderscheiden. Men vindt dan soms banden van min of meer goed geconserveerde epitheelcellen, welke vrij in een groote massa colloid liggen, doch daarbij hun oorspronkelijke ligging nog eenigszins hebben bewaard, zoodat de structuur van het knobbeltje zicht-

baar blijft. Bovendien gebeurt het nogal eens, dat het epitheel van twee aan elkaar grenzende, sterk uitgezette follikels, tezamen met het er tusschen liggende bindweefsel, atrophieert, waarna tenslotte de wand plaatselijk kan verdwijnen. In dit opzicht lijkt het proces wel wat op de veranderingen bij emphyseem in de long.

Het laatst beschreven type van knobbels komt soms solitair in de schildklier voor, vaker meervoudig en niet zelden veelvuldig. De grootte kan variëren van nog juist met het bloote oog zichtbaar tot die van een stuiter. Alle hebben echter ongeveer denzelfden bouw, met de bovenvermelde variaties.

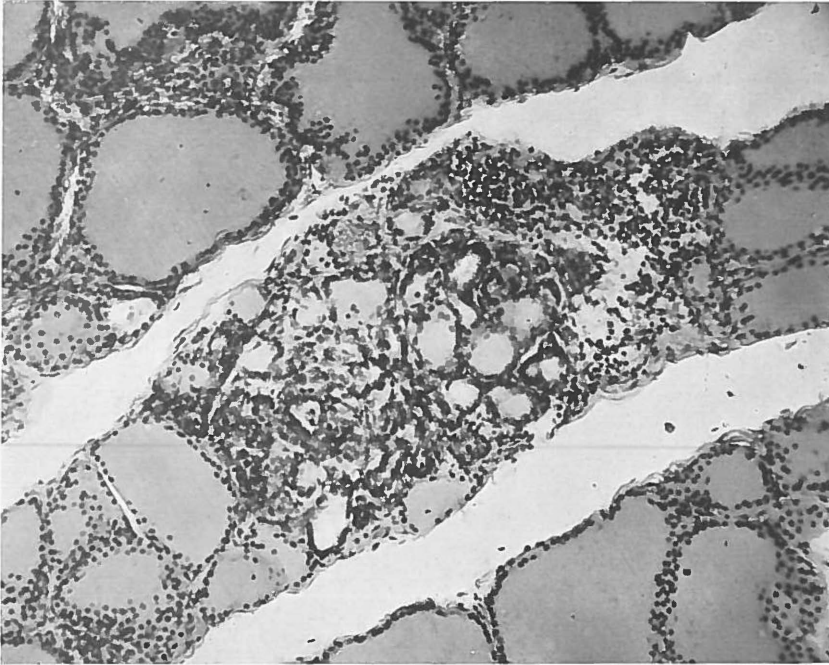
Er bestaat dus een belangrijk verschil in bouw tusschen de niet-blastomateuze knobbels in de schildklier en de echte adenomen, waarvan één typeerend voorbeeld boven reeds werd beschreven (S. 4331, afb. 11). Weliswaar kunnen de gezwelknobbels onderling ingedeeld worden in microfolliculaire, macrofolliculaire, tubulaire en trabeculaire adenomen, maar ze toonen verder zóóveel punten van overeenkomst, dat men ze gewoonlijk gemakkelijk van de niet-blastomateuze knobbels kan onderscheiden. Terwijl het epitheel van deze laatste min of meer gedifferentieerd is, gelijken de cellen van de echte adenomen onderling zéér veel op elkaar en wijkt hun algemeene structuur sterk af van die van normaal schildklierweefsel. Het verschil tusschen de beide soorten van knobbels is ook vooral hierdoor gekenmerkt, dat men bij de niet-blastomateuze een reeks kan opstellen, welke duidelijk hun ontstaanswijze uit normaal schildklierweefsel toont, terwijl dit bij de echte adenomen zeer moeilijk of onmogelijk blijkt te zijn.

Al kan men hun oorsprong uit het epitheel van de schildklier niet nauwkeurig vaststellen, toch gelukt het soms wel om microscopisch kleine, echte tumortjes op te sporen. In de schildklier worden namelijk soms kleine, celrijke haardjes gevonden, welke in bouw geheel overeenkomen met de grotere adenomen, maar geen, of bijna geen kapsel bezitten. Ter verduidelijking geef ik het volgende voorbeeld:

S. 4412. 55-jarige, zeer dikke vrouw (104 K.G.), overleden aan diabetes en gangraen van den buikwand. De schildklier weegt 15 gram. (Afb. 17). Rechts en links zijn, reeds macroscopisch, zeer kleine knobbeltjes ter grootte van een speldeknoop te zien, welke bij microscopisch onderzoek microfolliculaire adenomen blijken te zijn.

In een geheel ander gedeelte van de klier wordt, bij het microscopisch onderzoek, een afgerond celgroepje aangetroffen, met een diameter van ongeveer 60 μ . Het bestaat uit zeer kleine follikeltjes, welke gewoonlijk een rond of iets langgerekten vorm bezitten. Verscheidene bevatten colloid, hetwelk zich op dezelfde wijze kleurt als dat in de omgeving; andere weer zijn gevuld met een zeer bleeke rose massa, of zijn zelfs leeg. De cellen, die deze blaasjes begrenzen, hebben alle veel grotere kernen dan de normale schildkliercellen; zij zijn rond, ovaal of plat en liggen dikwijls wat onregelmatig verspreid. In sommige follikels bevinden de kernen zich vrij ver van

elkaar, in andere weer zijn zij dicht opeen gerangschikt. Deze cellen hebben een cubischen of laag-cubischen vorm. Aan dit gedeelte grenzend bevinden zich eenige follikels, wier cellen geheel gedesquameerd zijn, zoodat een bepaalde structuur niet meer te herkennen is. De geheele formatie ligt tusschen normale schildklierfollikels; een kapsel ontbreekt geheel. In het omgevende weefsel zijn geen verschijnselen van druk zichtbaar.



Afb. 17. S. 4412. Het celrijke gedeelte in het midden der afbeelding is vermoedelijk een „kiem”, waaruit zich schildklieradenomen kunnen ontwikkelen. De twee spleten zijn kunstproducten, ontstaan bij het maken van de coupe.

Hier vinden wij dus in een schildklier, die reeds eenige duidelijke adenomen bevat, een klein, niet-afgekapseld knobbeltje, dat weliswaar uit follikels bestaat, maar waarvan de cellen veel grotere kernen hebben dan die van de omgeving. Alle cellen zijn van ongeveer den zelfden bouw en zij liggen bovendien wat onregelmatig, terwijl ook het colloid onregelmatig verdeeld is. Kortom, dit pas bij microscopisch onderzoek gevonden knobbeltje toont alle eigenschappen, welke wij ook bij het in het begin van dit hoofdstuk beschreven groote adenoom hebben aangetroffen. Of men zoo'n allerkleinst blastomateus knobbeltje nu reeds een „adenoom” dan wel een „adenoomkiem” zou moeten noemen, is slechts een spel met woorden. Dergelijke beginstadia van de schildklieradenomen zijn door verschillende onderzoekers beschreven. Aangezien ze geen duidelijke kapsel bezitten en geen aantoonbaren druk uit-

oefenen op de omgeving, zijn de meeste onderzoekers geneigd hier van „kiemen van adenomen” te spreken. Deze adenoomkiemen zijn voor het eerst beschreven door Hitzig¹⁾ en door Michaud²⁾ in schildklieren uit Bern afkomstig. Al hebben deze onderzoekers gemeend, dat zij hun ontstaanswijze uit normaal schildklierweefsel zouden hebben aangetoond, toch wordt deze meening geenszins algemeen aanvaard. Daarentegen is het wel gemakkelijk een reeks op te stellen, beginnend bij deze adenoomkiemen en eindigend bij vuistgrootte adenomen, welke dan meestal allerlei degeneratieve veranderingen toonen. Het is dus wel uiterst waarschijnlijk, dat wij het begin van het blastomateuze type der knobbels moeten zoeken in de bovenbeschreven „adenoomkiemen”.

Uit het bovenstaande mogen we nu wel de gevolgtrekking maken, dat er in de schildklier twee verschillende soorten van knobbels voorkomen, welke zeer duidelijk, zoowel door macroscopische als door microscopische verschillen gekenmerkt zijn. De eene soort wijkt zóó sterk af van normaal schildklierweefsel, dat vrijwel alle onderzoekers er een gezwel in zien. Hoe wij het andere type moeten opvatten, zal pas aan de orde komen, nadat eerst nog een samenvatting is gegeven van hun ontstaanswijze en van hun verdere eigenschappen.

De morphogenese van de niet-blastomateuze knobbeltjes meenen wij ons als volgt te mogen voorstellen:

1. Een bepaalde follikel vergroot zich; het proliferatie-epitheel gaat wat woekeren, vormt in het lumen kleine papillen en enkele kleine blaasjes, welke laatste bekleed zijn met hooge cubische cellen, waarvan de kernen donker zijn, dicht opeen liggen en geheel op die van proliferatie-epitheel gelijken.

2. Dit geheele systeem gaat groeien: zoowel de moederfollikel als de nieuwgevormde worden grooter; in beide wordt het epitheel platter, terwijl zich colloid opstapelt. Aan de zijde waar in het lumen van het groote blaasje de schijf uitpuilt, wordt al dan niet proliferatie-epitheel aangetroffen. Wanneer de nieuwgevormde follikeltjes grooter worden kan dit ook hierin weer optreden.

3. Vervolgens blijft er nog slechts een „laatste-kwartier” vormige ruimte van den moederfollikel over, doordat de rest van zijn lumen is volgegroeid. Tenslotte verdwijnt ook deze laatste sikkels en thans liggen de nieuwgevormde follikels overal tegen den wand van den moederfollikel aan, zoodat men later niets meer van hem terugvindt. Tijdens het tweede stadium van de ontwikkeling is reeds duidelijk waarneembaar, dat er druk op de omgeving wordt uitgeoefend; de in de buurt gelegen follikeltjes worden ovaal en atrophieeren tenslotte. Het interfolliculaire bindweefsel blijft over en vormt een kapsel, terwijl het zich misschien ook eenigszins vermeerderd.

¹⁾ Arch. f. klin. Chirurgie, 47 (1894). ²⁾ Virchows Archiv, 186—422 (1906).

Zoo is dan midden in het schildklierparenchym een afgekapseld knobbeltje ontstaan, dat uit grootere en dichter opeenliggende follikels bestaat dan die van het moederweefsel. De wanden der nieuwgevormde follikels, welke alle met colloid gevuld zijn, zijn gewoonlijk dun. Hun epitheel is laag of plat; slechts op enkele plaatsen bevindt zich proliferatie-epitheel, dat echter ook geheel kan ontbreken. Het blijkt nu verder, dat de hoeveelheid van dit proliferatie-epitheel in de knobbeltjes practisch parallel gaat aan die in de rest van de schildklier, met dien verstande dus, dat doorgaans, wanneer in de normale follikels veel van dit proliferatie-epitheel aanwezig is, het óók in groote hoeveelheid in de knobbeltjes ligt en omgekeerd. Uitzonderingen op dezen regel komen slechts zeer zelden voor.

Het colloid daarentegen gedraagt zich in en buiten deze knobbeltjes verschillend. De resorptie van het colloid, welke men kan waarnemen aan de bleekheid en aan de grove korreling, gaat in de knobbeltjes en in het overige gedeelte van het orgaan niet parallel. Terwijl men in het moederweefsel alle symptomen van het resorptie-proces kan aantreffen — waarbij de tot den dood voerende ziekte ongetwijfeld haar invloed doet gelden — is en blijft daarentegen in de knobbeltjes het colloid gewoonlijk homogeen en donker. Men behoeft zich hierover echter niet te verwonderen, omdat hun blaasjes immers vaak met zeer plat epitheel bekleed zijn, waarvan de kernen ver uiteen liggen en dat geheel den indruk maakt weinig of in het geheel niet meer actief te zijn. Vacuolen aan de peripherie van het colloid worden in deze knobbeltjes, evenals in normaal parenchym, niet tegenover de platte cellen, maar wel tegenover de hooge cellen aangetroffen. Dergelijke vacuolen kan men weliswaar eveneens in adenomen vinden, maar liggen hier dan dikwijls langs den geheelen omtrek verspreid. Of men ze als uiting van secretie (L o e s c h k e)¹⁾ dan wel van resorptie (O k k e l s)²⁾ wil opvatten, in ieder geval duiden zij er op, dat deze cellen betrokken zijn bij de stofwisseling van het colloid.

Men moet dus wel tot de slotsom komen, dat de niet-blastomateuze knobbels in talrijke opzichten overeenstemmen met normaal schildklierweefsel; alléén door het ontbreken van een verdeeling in lobuli en door hun neiging tot opstapeling van colloid steken zij duidelijk af tegenover de omgeving. Samenvattend zou men ze kunnen opvatten als kleine gedeelten van de schildklier, welke om een of andere reden met het moederweefsel dysharmonieeren.

Verscheidene onderzoekers, zooals A s c h o f f³⁾ en zijn school, vatten deze knobbeltjes op als adenomen. A s c h o f f legt namelijk den nadruk op het ontbreken van de verdeeling in lobuli en put daaruit het argument om ze niet als zuiver hyperplastisch schildklier-

¹⁾ Zieglers Beiträge, 98—521 (1937). ²⁾ La glande thyroïde. ³⁾ Bericht 1e internationale Kropfkonferenz (1927).

weefsel te beschouwen, maar ze vanwege hun abnormalen bouw tot de gezwellen te rekenen. Maar dan zijn het toch wel uitzonderlijke gezwellen! Men kan immers hun ontwikkeling uit normaal schildklierweefsel aan een reeks van gevallen volgen; verschillende hunner functies gaan geheel parallel met die van normaal parenchym, terwijl eveneens de bouw der cellen geheel gelijk is aan die der normale. Bij echt gezwelweefsel evenwel treft men vaak allerlei min of meer duidelijke verschillen aan!

Talrijke onderzoekers kunnen zich dan ook, evenals wij, niet met de meening van A s c h o f f vereenigen en beschouwen deze woekering niet als een gezwel, maar als een *hyperplasie*. Maar ook deze benaming kan ons niet geheel bevredigen. We hebben hier weliswaar te doen met een vermeerdering van het parenchym, maar het nieuwgevormde weefsel — hoewel niet-blastomateus — is toch niet heelemaal normaal. Iedere numerieke vermeerdering van schildklierelementen, welke bij verschillende soorten van struma voorkomt, pleegt men hyperplasie te noemen. Aangezien de knobbelige woekering hier echter niet louter een hyperplasie is van ongeveer normaal schildklierweefsel, maar veeleer een groei-proces, dat tot eigenaardige foutieve veranderingen in den macro- en microscopischen bouw leidt, zou het wellicht aanbeveling verdienen de niet-blastomateuze knobbelvorming *dysplasie* te noemen. Al is het steeds een hachelijke onderneming om voor een ziekelijke afwijking een nieuwe benaming voor te stellen, toch meen ik, overtuigd van de bovenbeschreven opvatting over hun ontstaanswijze en over hun karakter, deze knobbelvorming in het verdere betoog van dit proefschrift met den naam *dysplasie* te mogen bestempelen. De onderscheiding van de beide soorten van schildklierknobbels in „dysplasieën” en adenomen heeft in ieder geval het voordeel, dat omslachtige en zich steeds weer herhalende omschrijvingen kunnen worden vermeden.

H o l s t,¹⁾ die den ontwikkelingsgang der dysplasieën op geheel dezelfde wijze heeft beschreven als wij, vat ze desalniettemin op als gezwellen. W e g e l i n²⁾ rekent de allermeeeste knobbels tot de adenomen, maar wijdt toch een hoofdstuk aan de zoogenaamde „noduleaire hyperplasie”. H o f f m a n n³⁾ heeft terecht opgemerkt, dat het voornamelijk de onderzoekers van de ernstige kropendemieën in Centraal-Europa zijn, die er in het algemeen weinig voor voelen om een gedeelte der knobbels te beschouwen als hyperplasieën. In de laagvlakte daarentegen, waar de endemieën in den regel niet zulk een ernstigen graad bereiken, schijnt men meer behoefte te hebben om onderscheid te maken tusschen blastomateuze en niet-blastomateuze knobbels, welke laatste uit hyperplastisch schildklierweefsel bestaan. H u e c k⁴⁾ gaat zelfs zóóver, dat hij vrijwel alle

¹⁾ Bericht 1e Kropfkonferenz. ²⁾ Handbuch Henke-Lubarsch, VIII. ³⁾ Acad. proefschrift, Utrecht (1929). ⁴⁾ Dtsch. Ztschr. f. Chir., 174 (1922).

knobbels uit zijn materiaal, dat uit Rostock en Leipzig stamt, tot de hyperplasieën rekent, omdat hij eigenlijk geen principiële verschillen tusschen hen en normaal schildklierweefsel kan vinden. Vele onderzoekers, bij wie ook ik mij aansluit, onderscheiden dus twee soorten van knobbels, n.l. de echte gezwellen of adenomen en de niet-blastomateuze hyperplasieën, welke ik echter om hierboven genoemde redenen liever „dysplasieën” wil noemen. Deze naam lijkt mij ook beter passend bij het waargenomen beeld dan de uitdrukking „nodulaire hyperplasie”, welke, behalve door Wegelin, ook door de Josselin de Jong en Hoffmann wordt gebruikt. Hoewel Hoffmann niet duidelijk heeft vermeld, hoe hij de „nodulaire hyperplasieën” van de adenomen heeft gescheiden, heb ik toch den indruk gekregen, dat wij ongeveer hetzelfde bedoelen. Ook Vos¹⁾ heeft bij een onderzoek van Indische strumae onderscheid gemaakt tusschen struma dysplastica en struma, waarin zich adenomen ontwikkeld hebben.

Nergens in de litteratuur heb ik een verhandeling over de scherpe differentieële diagnose tusschen de twee groepen van knobbels gevonden. Inderdaad moet men toegeven, dat het in sommige gevallen wel eens moeilijk kan zijn, om ze van elkaar te onderscheiden. Orator en Schleusing²⁾ erkennen voluit, dat zij dientengevolge in twijfelgevallen, bij hun onderzoek van schildklieren uit Düsseldorf en omgeving, méér knobbels bij de adenomen dan bij de hyperplasieën hebben ingedeeld. Een overzicht van de verschillen, welke wij tusschen de twee soorten van knobbels hebben waargenomen en aan de hand waarvan zij in ons materiaal zijn ingedeeld, zal aan het einde van dit hoofdstuk worden geplaatst.

Met opzet zijn tot dusver, ter vereenvoudiging dezer uiteenzetting, de inzichten van Amerikaansche onderzoekers nog niet besproken. Marine³⁾ laat zich niet duidelijk er over uit, wat hij adenomen en hyperplasieën noemt. De meesten onderscheiden echter de knobbels in „(fetal) adenoma”, een vorm die geheel overeenkomt met wat wij onder schildklier-adenoom verstaan en de „nodular hyperplasia”. De inzichten over deze laatste groep verschillen echter nogal met de onze. Hertzler⁴⁾ maakt in beginsel ongeveer dezelfde onderscheiding als wij en meent ook, dat de „nodular goiter” door een actief groeiproces ontstaat. Rienhoff⁵⁾ daarentegen, die ook de knobbels in twee groepen scheidt, beschouwt de „nodular hyperplasia”, tezamen met groote uitgezette follikels met plat epitheel — de zgn. follikelcysten —, als „involutional bodies”. Zooals meer Amerikaansche onderzoekers vat hij de struma

¹⁾ Gen. Tijdschr. v. Ned. Indië, 23—1411 (1933). ²⁾ Schilddrüse und Kropf am Niederrhein. ³⁾ Bericht 1e Kropfkongferenz, Bern (1927). ⁴⁾ Surgical pathology of the thyroid gland (1936). ⁵⁾ Dean Lewis' Practice of Surgery, VI.

colloïdes op als een uitputtingstoestand van het orgaan, na een voorafgaande hyperplastische (parenchymateuze) krop. Ook in het normale orgaan zou een dergelijke cyclus voorkomen. Zoo zou de schildklier bij neonati, in de puberteit en tijdens graviditeit en lactatie een beeld toonen van „hypertrophia and hyperplasia”, waardoor het orgaan een parenchymateuzen bouw krijgt, wat gepaard zou gaan met sterkere functie. Na deze perioden nu zou de werkzaamheid weer minder worden. De schildklier komt dan in een „involutiestadium”. Iets dergelijks zou geschieden, wanneer een sterk werkende struma parenchymatosa bij ziekte van Basedow overgaat in een minder actieven colloïden vorm, tengevolge van toediening van jodium. Daarbij nam *Rienhoff* waar, hoe sommige gedeelten veel sneller „involveeren” dan andere, zoodat men naast elkaar kleine follikels met weinig colloïd en met hoog epitheel, en sterk colloïdhoudende groote blaasjes kan aantreffen. Volgens hem zou nu in de perioden van physiologische involutie van de schildklier een soortgelijke locale „hyperinvolutie” kunnen optreden, waarbij dan weliswaar de normale processen, maar in overdreven mate, zouden plaats vinden. In plaats van normaal groote, zouden er dus te groote follikels ontstaan, welke een zeer geringe functie zouden bezitten. Dergelijke deelen zouden, wanneer het een groep van follikels betreft, overeenkomen met onze dysplasieën, en als er slechts één blaasje in een stadium van hyperinvolutie komt, met de zoogenaamde follikelcysten. Beide vat hij dan ook samen onder den naam van „involucional bodies” en vergelijkt ze met een uitgebrand kolenvuurtje. Hoe aardig deze theorie ook lijkt, geheel juist is ze waarschijnlijk toch niet. In het te Groningen verzamelde materiaal toonen de schildklieren van alle leeftijden of een normaal beeld, of, wanneer het gewicht verhoogd is, een vergrooting der follikels, het beeld dus, dat de Amerikanen „involution” zouden noemen. Parenchymateuze klieren komen in ons materiaal daarentegen alleen in de prille jeugd voor en zeer zelden op ouderen leeftijd; van een periodieken cyclus blijkt eigenlijk niets. Ook het tijdstip, waarop de „involucional bodies” gevormd zouden worden, komt niet overeen met de involutieperiode van *Rienhoff*. Terwijl reeds in het eerste jaar van het leven de parenchymateuze klier in een colloïde overgaat, ontstaan de eerste dysplasieën echter pas in het vijftiende jaar, dus nog in de puberteit. Verder pleit het daarin voorkomende proliferatie-epitheel, dat immers als uiting van hoogste cel-activiteit geldt, toch zeker niet voor de opvatting, dat wij in deze gedeelten met uitgebrande kolenvuurtjes te doen zouden hebben.

In tegenstelling met de Amerikaansche onderzoekers en in tegenstelling ook met *Wegelin*, die aanneemt, dat de „nodulaire hyperplasie” zou moeten worden opgevat als een compensatoire hypertrophie tengevolge van de atrophie, welke zoo dikwijls op ouderen leeftijd optreedt, meen ik aan de eigen interpretatie van de niet-blastomateuze knobbels te moeten vasthouden: dysplasieën

ontstaan als plaatselijke, foutieve reactie op den prikkel, welke overal elders in het schildklierweefsel proliferatie-epitheel doet optreden.

De adenomen hebben niet alleen een bouw, welke sterk met dien van de dysplasieën verschilt, maar ze gedragen zich ook zeer verschillend. Proliferatie-epitheel komt er niet in voor; langs den geheelen omtrek der follikels is het epitheel gewoonlijk gelijk en overal zijn de cellen en vooral de kernen grooter dan die van normaal schildklierweefsel. Een locale differentiatie van het follikel-epitheel, van waaruit nieuwe follikels gevormd kunnen worden, zooals we dit in normaal weefsel en bij de dysplasieën aantreffen, ontbreekt geheel; overal langs den omtrek kan men beelden vinden, welke op afsnoering van nieuwe blaasjes duiden. Ook hun wijze van ontstaan is anders. Boven werden reeds de adenoomkiemen van Hitzig¹⁾ en Michaud²⁾ genoemd, celformaties, welke alle kenmerken van adenoomweefsel bezitten, maar (nog) niet door een duidelijke kapsel omgeven zijn. Bijna iedereen neemt aan, dat we hier inderdaad met jonge stadia van adenomen te doen hebben. Maar waar komen deze adenoomkiemen op hun beurt vandaan? Hitzig en Michaud hebben de theorie verdedigd, dat normaal schildklierweefsel door metaplastische veranderingen in dit tumorweefsel zou kunnen overgaan. Daar zij in de jonge stadia geen teekenen van druk op de omgeving hebben kunnen aantoonen, veronderstellen zij, dat er een metaplastische verandering van een bepaald schildkliergedeelte zou hebben plaats gehad, „mit räumlicher Substituierung des normalen Gewebes“. Het eerste deel van hun theorie wordt vrij algemeen aanvaard, maar tegen het tweede worden allerlei bedenkingen geopperd.

De meening van Aschoff³⁾ komt in beginsel met de theorie van Hitzig en Michaud overeen. Ook hij neemt aan, dat de adenoomkiemen uit normaal schildklierweefsel zouden ontstaan, maar op geheel andere wijze, namelijk uit de „centraalkanaaltjes“, wier epitheel meer groeipotenties zou bezitten dan elders in het orgaan. De meeste onderzoekers zijn aanhangers van één dezer beide theorieën.

Veel minder aanvaard wordt de welbekende hypothese van Ribbert⁴⁾, die namelijk in de schildklier, evenals in allerlei andere organen, hoopjes cellen heeft waargenomen, welke hij beschouwt als embryonaal uitgeschakelde kiemen, die later tot gezwellen zouden kunnen uitgroeien. Hoewel ik deze „adenoomkiemen“ van Ribbert onder het eigen materiaal herhaaldelijk heb aange-

¹⁾ Archiv f. Klin. Chirurgie, 47 (1894). ²⁾ Virchows Archiv, 186—422 (1906).

³⁾ Vorträge über Pathologie (1925). ⁴⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 18—55 (1916).

troffen — het geheele volgende hoofdstuk zal er aan gewijd zijn — wil ik hier reeds mededeelen, dat ik nooit iets aan deze celhoopjes heb gezien, dat op groei of vorming van gezwellen zou kunnen wijzen. Over de celhoopjes, welke W o e l f l e r¹⁾ als adenoomkiemen heeft beschouwd, zijn de meeningen zóó verdeeld, dat er geen touw meer aan vast te knopen is; er is vrijwel niemand meer, die aan hun bestaan gelooft of begrijpt wat hij eigenlijk precies heeft bedoeld.

Tot nu toe is hoofdzakelijk over de v e r s c h i l l e n tusschen adenomen en dysplasieën gesproken. Het zijn er dan ook vele, maar toch bestaan er tevens enkele punten van o v e r e e n k o m s t. In de eerste plaats toonen beide sterke neiging om in het centrum te degenereren. Zóó vaak vindt men, zoowel in dysplasieën als in adenomen allerlei degeneratieve verschijnselen, zooals bloedingen, bindweefselhaarden, necrotische plekken, verkalking en holtevoorming, dat vele indeelingen van de knobbels en ook van de strumae op deze symptomen worden gebaseerd, hoewel zij toch eigenlijk alle slechts van secundaire aard zijn. Daar ik mij in dit proefschrift tot eenige principieele vraagstukken wil beperken, zal ik hier op deze degeneratieve veranderingen, welke met het oorspronkelijke optreden der knobbels weinig te maken hebben, niet nader ingaan.

Een ander gemeenschappelijk kenmerk van beide typen van knobbels is de afkapseling, wanneer zij althans een zekere grootte hebben bereikt. Ook dit proces is van secundair belang en meen ik eveneens buiten bespreking te kunnen laten. Alle punten van verschil en van overeenkomst in bouw zullen nog eens aan het einde van dit hoofdstuk in een tabel overzichtelijk gerangschikt worden.

Over de diepere o o r z a k e n van het ontstaan der schildklierknobbels zijn wij nog slechts zeer onvolledig ingelicht. Waarschijnlijk zal men de aetiologie, wat de adenomen betreft, wel moeten zoeken in het vraagstuk van het ontstaan van blastomen in het algemeen. Daarbij moet men vooral in het oog houden, dat de groei der schildklieradenomen onder invloed van dezelfde noxe staat, waardoor de kropendemie wordt veroorzaakt,²⁾ ook al is hun allereerste optreden min of meer onafhankelijk daarvan. Het is trouwens reeds lang bekend, dat de adenomen in het algemeen in streken met zware kropendemieën groot zijn en veelvuldig voorkomen, maar dat zij in gebieden waar weinig struma heerscht wel degelijk aanwezig kunnen zijn.

Iets hoopvoller ziet misschien de toekomst uit voor het begrijpen van de genese der dysplasieën. Al loopen de meeningen over hun ontstaanswijze nog ver uiteen, toch mag men, naar analogie van het inzicht in de pathogenese van soortgelijke aandoeningen in andere organen, wellicht verwachten, dat de oorzakelijke factoren, welke

¹⁾ Arch. klin. Chirurgie, 29 (1883). ²⁾ A s c h o f f, Bericht 1e Kropfkonferenz.

tot hun vorming aanleiding geven, binnen afzienbaren tijd opgespoord zullen kunnen worden. Zoo is het bijvoorbeeld in de laatste jaren aan verschillende onderzoekers gelukt, o.a. aan G o o r m a g h t i g h en A m e r l i n c k om, door toedienen van geslachts-hormonen bij proefdieren, plaatselijke weefselveranderingen in de borstklier te verwekken, welke ongeveer analoog zijn aan die der dysplasieën in de schildklier: namelijk de zoogenaamde mastitis chronica cystica ¹⁾. Weliswaar zijn er groote verschillen in bouw tusschen schildklier en borstklier, maar ook in dit laatste orgaan ontstaan dikwijls woekeringen van het epitheel, welke door het endocrine systeem worden uitgelokt. Zoo schijnt er op middelbaren leeftijd ook in andere organen een zekere neiging te bestaan tot vermeerdering van epitheel en tot vorming van knobbeltjes onder hormonalen invloed. In hypophyse (Costello)²⁾ en prostaat (V o s)³⁾ bijvoorbeeld zijn zij algemeen bekend. Zeker zou het aanbeveling verdienen om eens een onderzoek in te stellen, of er wellicht verband zou bestaan tusschen het voorkomen van dergelijke epitheelwoekeringen in meerdere organen bij één en hetzelfde individu. Misschien blijkt dan, dat het ontstaan van dysplasieën in de schildklier eenvoudig een onderdeel is van een proces, waarbij, ten gevolge van veranderingen in de interne secretie, epitheel-proliferatie of knobbelvorming in verschillende organen tegelijkertijd optreedt.

Eén der adenomen, welke ik in de schildklier heb aangetroffen, vereischt, daar het een uiterst zeldzame vondst is, een afzonderlijke beschrijving. Terwijl men vrijwel alle schildklieradenomen naar hun bouw kan indeelen in micro- en macrofolliculaire, micro- en macrocellulaire, tubulaire en trabeculaire, werd in één geval een geheel andere structuur gevonden.

S. 4290. Patiënt, 44 jaar oud, overleden aan croupeuze pneumonie. Woonplaats Ommelanderswijk. Gewicht der schildklier: 35 gram. (Zie afb. 18a en 18b).

Bij het macroscopische onderzoek worden enkele dysplasieën aangetroffen, terwijl zich in het onderste deel van de rechter kwab een scherp begrensd rond knobbeltje bevindt, dat minder transparant is dan de omgeving en een microfolliculair adenoom blijkt te zijn. Op de grens van het onderste en het middelste deel van de linker kwab bevindt zich verder een onscherp begrensd grijsgeel plekje, ter grootte van een speldeknoop. Bij microscopisch onderzoek vinden we hierin een aantal uiterst grillige en sterk vertakte, vaak papillair gebouwde buizen, welke bekleed zijn met hooge, breede, protoplasmarijke cylinder-epitheelcellen. De kernen hiervan zijn groot; dikwijls zijn zij rond en liggen dan vrij regelmatig naast elkaar, vaak ook hebben zij een ovale vorm en staan dan in palissadenstand. Zij bevinden zich in het midden van de cellen of aan de basis. De lumina der buizen zijn gewoonlijk leeg, doch een enkele maal zijn er enkele rose korrels in aanwezig. Het

1) Zie voor literatuuroverzicht hierover K o r p á s s y: Virchows Archiv, 299—793, (1937). 2) American J. of Pathology, XII—205 (1936). 3) Acad. proefschrift, Utrecht (1921).



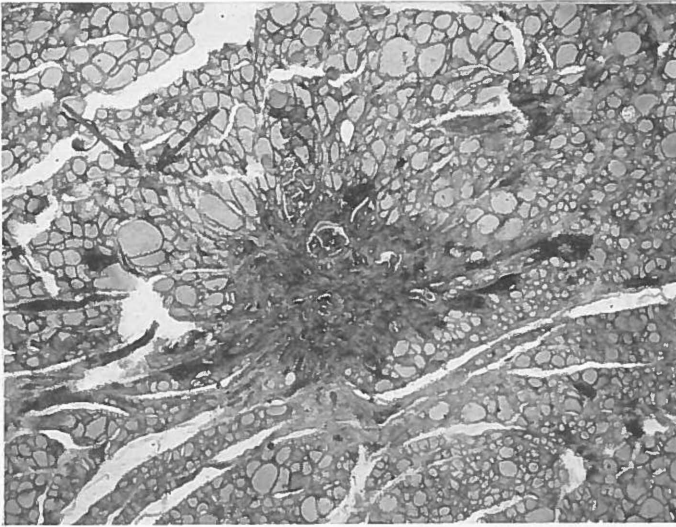
Afb. 18a. S. 4290. Adenocarcinoma papilliferum glandulae thyroideae.

stroma bestaat uit matig celrijk, vezelig bindweefsel en is weinig ontwikkeld.

Dit tumorweefsel groeit overal tusschen de omgevende follikels in. Op de plaats waar het aan het normale weefsel grenst, bevinden zich in het stroma uitgebreide onstekings-infiltraten. Bovendien liggen hier enkele concentrisch-gebouwde, blauwgekleurde (kalkhoudende) lichaampjes. De follikels uit deze zône zijn geheel verwoest. Een kapsel ontbreekt. Vlak naast de uiterste grenzen van dit tumortje liggen enkele hoopjes cellen met groote, ovale kernen, zooals in verscheidene schildklieren werden aangetroffen, zonder dat er verder ziekelijke veranderingen in het orgaan aanwezig waren. Zij zullen in het volgende hoofdstuk uitvoerig worden besproken. In een aantal seriecoupes van dit gedeelte van de schildklier werd nergens een samenhang gevonden tusschen het tumortje en deze eigenaardige celhoopen, hoewel ze zeer dicht bijeen liggen.

Blijkbaar hebben wij hier te doen met een zoogenaamd adenoma papilliferum, ook wel schildklierpapilloom genoemd, dat door het ontbreken van een kapsel en door den infiltrerende groei hoogstwaarschijnlijk van malignen aard is. Onder de kwaadaardige schildkliergezwellen komen de papillair-gebouwde weliswaar nog al eens voor, maar het mag als een zeer groote zeldzaamheid worden aangemerkt, dat hier een dergelijke tumor als toevallige vondst in een zeer jong stadium werd aangetroffen. Volgens Wegelin¹⁾ kan men bij de schildklierpapillomen een solieden en een cysteuzen vorm onderscheiden, welke beide zoowel goedaardig als kwaadaardig

¹⁾ Handbuch Henke-Lubarsch, VIII – 261.



Afb. 18b. S. 4290. Hetzelfde knobbeltje als van afb. 18a bij overzichtsvergrooting. Hoewel dit gezwelletje, dat toevallig bij systematisch onderzoek werd gevonden, nog buitengewoon klein is, toont het toch reeds den karakteristieken bouw van het adenocarcinoma papilliferum. Een dergelijk tumortje van zóó minieme afmetingen is een unicum in de litteratuur over deze soort van schildkliergezwollen. Bij de punten der pijlen zijn bovendien een paar „eigenaardige celhoopjes” zichtbaar.

kunnen zijn: (cyst-)adeno(carcino-)ma papilliferum. Het bovenbeschreven tumortje is dus blijkbaar een beginnend adenocarcinoma papilliferum van de schildklier. Niet zelden zijn gevallen beschreven, o.a. door Noordenbos¹⁾, waarbij een dergelijke tumor zou uitgegaan zijn van aberreerend schildklierweefsel aan de laterale zijde van den hals.

De schildklierpapillomen worden in endemische kropharden niet veelvuldiger aangetroffen dan in kropvrije streken, terwijl daarentegen de zoogenaamde maligne adenomen van de schildklier bij voorkeur voorkomen in streken, waar een ernstige kropendemie heerscht. Ook Eerland, Noosten en Vos²⁾ hebben dit bij hun onderzoek van Indisch materiaal kunnen bevestigen. Het weefsel, waaruit het (cyst-)adeno(carcino-)ma papilliferum zou ontstaan, is ons helaas nog geheel onbekend. Sommigen hebben den oorsprong gezocht in het schildklierweefsel zelf, anderen in versprongen kiemen van den primitieven slokdarm. Zoowel de ultimo-branchiale lichamen en de in de omgeving der glandulae parathyreoideae liggende branchiogene kanaaltjes van Kürsteiner, als restjes van den ductus thyreoglossus zijn van het moederschap beschuldigd.

¹⁾ Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde, 78—2578 (1934). ²⁾ Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indië, 75—184 (1935).

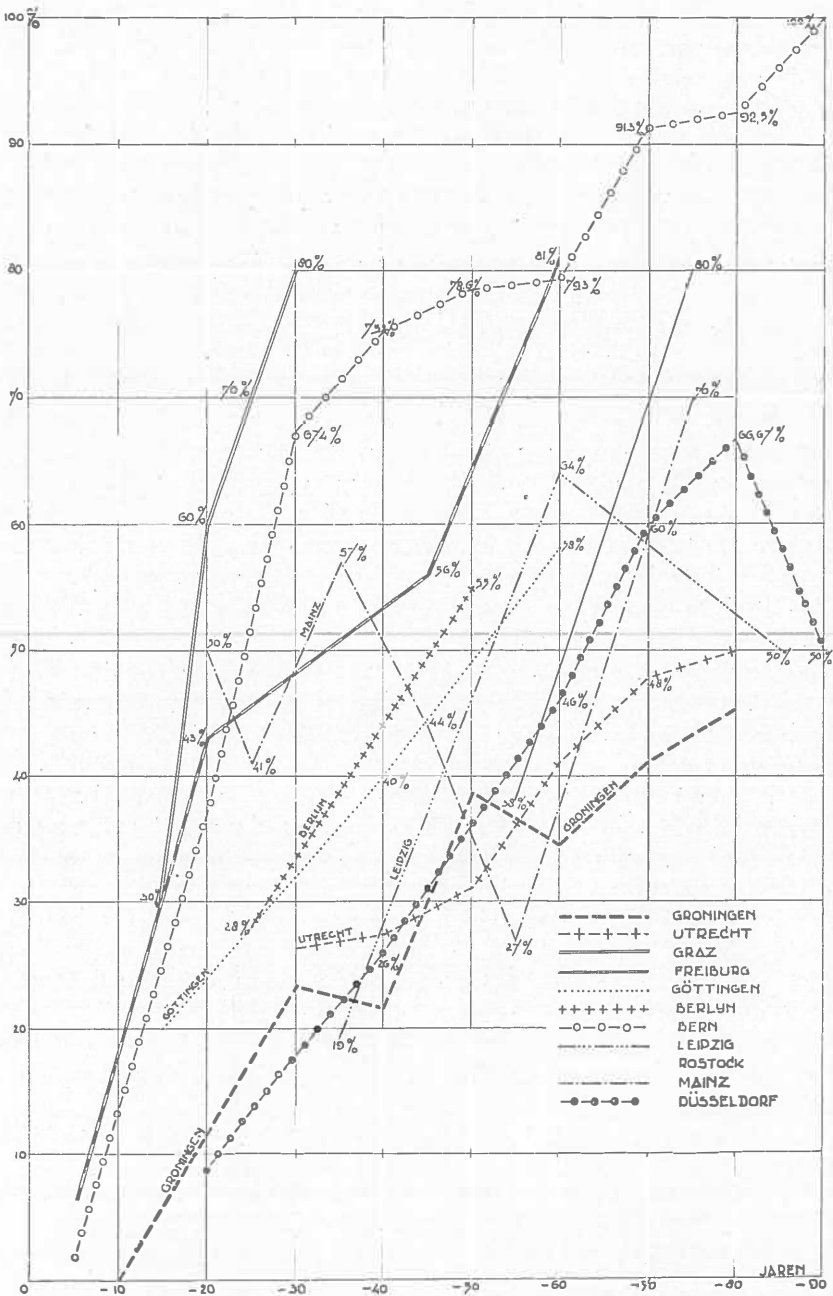
Geen enkele dezer mogelijkheden heeft men echter tot dusver met voldoende argumenten kunnen staven. Op grond van het feit, dat bij het bovenbeschreven geval een „adenoomkiem” van R i b b e r t in de onmiddellijke omgeving van het kleine beginnende papillaire carcinoom werd gevonden, zou men zich de vraag kunnen stellen, of het papilloom wellicht hiervan zou zijn uitgegaan? Dit lijkt mij echter zeer onwaarschijnlijk. Indien dit inderdaad het geval ware geweest, zouden de celhoopjes toch zeker niet meer in hun oorspronkelijken vorm daar ter plaatse teruggevonden zijn.

Tot besluit van dit hoofdstuk wil ik nog eenige bladzijden wijden aan enkele statistische gegevens over de frequentie van adenomen en dysplasieën in het te Groningen verzamelde materiaal. Vooropgesteld dient te worden, dat men aan deze cijfers geen al te groote waarde zal mogen hechten — als was het alleen maar hierom, dat vele knobbeltjes pas bij het microscopische onderzoek zijn ontdekt en vermoedelijk dus ook vele onopgemerkt zijn gebleven. Toch kunnen zij wel eenigszins een indruk geven over de veelvuldigheid der schildklierknobbels, vooral als men ze vergelijkt met gegevens uit andere plaatsen, waar het materiaal op soortgelijke wijze is bewerkt.

Toegegeven moet verder worden, dat enkele gedeelten onzer statistieken aan een soort van hypothyreose lijden, omdat niet steeds het aantal der onderzochte gevallen groot genoeg was om daaruit het berekenen van betrouwbare percentages te veroorloven, laat staan de waarschijnlijke fout te berekenen. Met de noodige omzichtigheid mogen wij ze echter toch wellicht wel toetsen aan andere statistieken, waarvan niet weinige trouwens aan dezelfde kwaal onderhevig zijn als de onze. Ter vergelijking van ons materiaal met dat uit andere Europeesche steden heb ik een der in de monographie van O r a t o r e n S c h l e u s s i n g ¹⁾ voorkomende grafieken gekozen, welke uit de resultaten van allerlei locale onderzoekingen is samengesteld.

Bij het indeelen der knobbels in dysplasieën en adenomen, hebben wij enkele malen dezelfde moeilijkheden ondervonden, welke ook door andere onderzoekers zijn gevoeld. Driemaal was het in ons materiaal onmogelijk om met zekerheid uit te maken, of een knobbelkje tot de adenomen, dan wel tot de dysplasieën moest worden gerekend; deze gevallen zijn wèl als knobbels medegemeld, maar niet opgenomen in de statistieken van de verdeeling in soorten. Wanneer in een schildklier tegelijkertijd zoowel een of meer adenomen als dysplasieën voorkwamen, heb ik het orgaan in beide statistieken medegerekend. Nog een andere moeilijkheid heeft zich enkele malen voorgedaan bij het beoordeelen, of een bepaalde celformatie reeds van dysplastisch karakter was, dan wel slechts uit een

¹⁾ Schilddrüse und Kropf am Niederrhein (1932).



Afb. 19. Veelvuldigheid in percenten der knobbelige schildklieren uit allerlei plaatsen in verschillende leeftijdsklassen (naar Orator en Schleussing).

flink ontwikkelde schijf van Sanderson-Damberg zou bestaan; gewoonlijk werd zij tot de knobbels gerekend, als zij meer dan de helft van den follikel opvulde of als er grootere papillaire woekeringen in een uitgezet blaasje aanwezig waren.

Bij de analyse der gezamenlijke schildklierknobbels blijkt het volgende:

1. met het toenemen van den leeftijd wordt het percentage van de schildklieren, waarin knobbels voorkomen, grooter. (Afb. 19.)

Dit is geheel overeenkomstig de verwachting, als men tenminste aanneemt, dat knobbels, welke eenmaal zijn ontstaan, niet weer verdwijnen. Het hoogste percentage (45.1 %) wordt op den hoogsten leeftijd bereikt; de eerste dysplasieën vond ik bij 15-jarige kinderen.

In afbeelding 19, een reproductie van de bovengenoemde graphiek uit de monographie van O r a t o r e n S c h l e u s s i n g,¹⁾ is een lijn bijgeteekend, welke het percentage der knobbelige klieren in de verschillende leeftijdsgroepen te Groningen voorstelt. Tevens is een lijn toegevoegd, welke de gegevens weergeeft, door H o f f m a n n²⁾ te Utrecht verzameld. Men ziet dadelijk, dat het aantal knobbels te Groningen, evenals in Utrecht, relatief gering is. Slechts een aantal Japanners, waarvan De O c a³⁾ de schildklieren heeft onderzocht, staan er nog gunstiger voor; deze zou bij hen namelijk in het geheel geen knobbels gevonden hebben! Daarentegen is het percentage in kropstreken als Bern, Freiburg en Graz, vooral op ouderen leeftijd, ontstellend hoog.

2. Het aantal knobbels bij vrouwen is op alle leeftijden meestal grooter dan bij mannen.

Tabel 4, welke zich in den aanvang van dit hoofdstuk bevindt (blz. 36) geeft hiervan een overzicht.

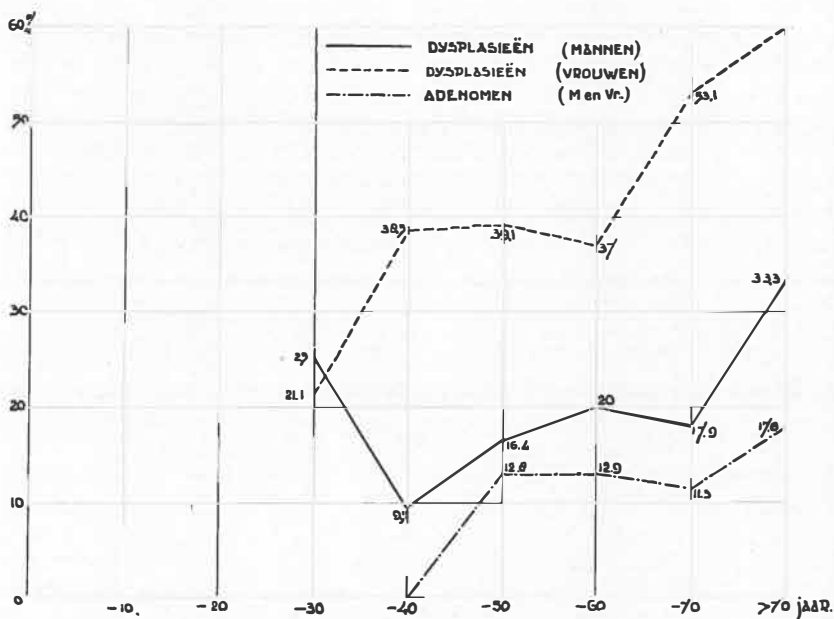
Belangrijker dan deze algemeene gegevens is de vraag, hoe de adenomen en de dysplasieën zich tot elkaar verhouden. Afbeelding 20 geeft een overzicht hiervan in graphische voorstelling. Het materiaal is bij de dysplasieën gesplitst naar het geslacht. Bij de adenomen is dit daarentegen niet afzonderlijk bepaald, daar de getallen anders te klein zouden worden; veel verschil tusschen de geslachten is er bij hen niet.

Uit dit onderzoek kunnen de volgende conclusies getrokken worden.

- a. Er komen onder de knobbels veel meer dysplasieën dan adenomen voor.
- b. Dysplasieën zijn bij vrouwen frequenter dan bij mannen.
- c. Dysplasieën vindt men pas ná de puberteit. Het feit, dat deze dysplasieën ook niet reeds vóór de puberteit

¹⁾ „Schilddrüse und Kropf am Niederrhein“. ²⁾ Acad. proefschrift, Utrecht (1929).

³⁾ Zieglers Beiträge, 85—333 (1930).



Afb. 20. Voorkomen van adenomen en dysplasieën in de schildklieren te Groningen.

worden aangetroffen, meenen wij te mogen toeschrijven aan wat reeds bij de bespreking van de schildklieren van kinderen is opgemerkt: namelijk, dat er vóór de puberteit vrijwel geen follikeltjes uit het proliferatie-epitheel worden afgesnoerd, maar wel in en na deze periode. In zekeren zin kunnen er vóór de puberteit dus geen dysplasieën ontstaan, doordat de schildklier in die periode het vermogen om kleine blaasjes te vormen mist. In de schildklier van een 60- of 70-jarige is het aantal dysplasieën soms zóó groot, dat men dan zou kunnen spreken van een „thyreoidea dysplastica” d.w.z. een orgaan van normale grootte, maar met denzelfden bouw als die van de struma dysplastica (Afb. 20a). In dergelijke schildklieren worden alle stadia van de ontwikkelingsreeks, welke in het begin van dit hoofdstuk is geschetst, naast elkaar in hetzelfde orgaan aangetroffen. Dit pleit toch zeker wel ervoor, dat onze eigen opvatting over de ontstaanswijze der dysplasieën op goede gronden berust.

Uit onze statistische gegevens zou men wellicht tevens den indruk kunnen krijgen, dat adenomen nooit voor het veertigste jaar worden aangetroffen. Hier blijkt evenwel het belang van de waarschuwing der statistici om voorzichtig te zijn met het maken van conclusies uit een betrekkelijk klein aantal onderzochte gevallen. Terwijl onder het obductie-materiaal in driehonderd schildklieren van volwassenen vóór het veertigste levensjaar geen enkel adenoom werd gevonden, beschikken wij evenwel onder het chirurgische materiaal over verscheidene gevallen, waarbij reeds bij veel jongere personen adeno-



Afb. 20a. S. 4562. „Thyreoidea dysplastica“, gewicht 28 gram, afkomstig van een vrouw van 53 jaar. Men ziet hier verscheidene dysplasieën dicht bij elkaar liggen, waarvan één met degeneratie in het centrum.

men moesten worden verwijderd. De jongste patiënte was een meisje, dat op haar negende jaar voor het eerst werd behandeld en dat in het verloop van eenige jaren nog twee maal wegens recidief moest worden geopereerd.

Het behoeft na al het bovenstaande wel geen nader betoog, dat het vrijwel onmogelijk is om de door ons verkregen cijfers te kunnen vergelijken met die van andere onderzoekers, omdat de opvattingen over de verdeling der schildklierknobbels in dysplasieën en adenomen nog te ver uit elkaar loopen.

Vatten wij het geheele hoofdstuk over de schildklierknobbels nog eens tezamen, dan blijkt dus, dat er in de laatste jaren een strooming is, wier aanhangers twee soorten van knobbels in de schildklier willen onderscheiden, namelijk:

1. knobbels, welke slechts door de grootte van hun follikels afwijken, maar verder ongeveer denzelfden bouw als normaal schildklierweefsel bezitten, en welke nodulaire hyperplasieën of dysplasieën worden genoemd;

2. knobbels met een van het omgevende weefsel sterk afwijkenden bouw, welke als echte gezwellen of adenomen worden beschouwd.

Op grond van de uitkomsten van mijn onderzoek meen ik mij hierbij te moeten aansluiten. Andere onderzoekers willen echter alle knobbels tot de adenomen rekenen. Weinig aanhangers heeft de meening van H u e c k ¹⁾ gevonden, die bijna alle knobbels tot de

¹⁾ Dtsch. Ztschr. f. Chirurgie, 174 (1922).

hyperplasieën rekent. De verschillen welke wij vonden tusschen de twee typen van knobbels zijn hieronder nog eens tabellarisch medegedeeld.

Het lijkt misschien eenigszins overbodig, dat ik aan de beschrijving en de indeeling der knobbels zooveel bladzijden heb gewijd. Afgezien evenwel van de mij voorgenomen taak om voor anderen, die een dergelijk onderzoek elders zouden willen verrichten, materiaal ter vergelijking te verschaffen, is het misschien toch ook van algemeen praktisch belang om te weten, dat er twee soorten van schildklierknobbels bestaan, welke verschillende eigenschappen bezitten. Al moge het thans nog voor een patiënt met een knobbel in zijn schildklier tamelijk onverschillig zijn of zijn luchtpijp wordt dichtgedrukt, hetzij door een dysplasie, hetzij door een adenoom, voor de toekomst is deze onderscheiding misschien wel degelijk belangrijk. Het is immers veel waarschijnlijker, dat men de dysplastische knobbels therapeutisch zou kunnen beïnvloeden dan de blastomateuze. De eerste toch ontstaan waarschijnlijk onder invloed van stoornissen in het endocrine systeem, terwijl de tweede onder invloed van nog geheel onbekende factoren, vermoedelijk dezelfde, welke ook elders in het lichaam gezwollen kunnen verwekken, tot stand komen.

PUNTEN VAN VERSCHIL EN VAN OVEREENKOMST TUSSCHEN DE BEIDE
SOORTEN VAN KNOBBELS IN DE SCHILDKLIER.

D y p l a s i e ë n.

1. Macroscopisch: steeds sterk transparent, door ophooping van veel colloid.
2. Microscopisch: bouw van normaal schildklierweefsel met groote follikels; de cellen zijn alle zeer plat, of gedifferentieerd in proliferatie- en laag epitheel; alle hebben denzelfden bouw als de normale cellen.
3. De hoeveelheid en de aanwezigheid van proliferatie-epitheel gaat parallel aan die in het normale weefsel.
4. Als er jonge follikels gevormd worden, geschiedt dit, evenals in de normale klier, uit proliferatie-epitheel.
5. Colloid is gewoonlijk in grootere hoeveelheid aanwezig dan in het normale gedeelte en kleurt zich homogeen, met uitzondering van de randvacuolen.
6. Oorsprong uit normaal follikel-epitheel. Het is gemakkelijk dit proces in een reeks van opeenvolgende beelden te volgen.
7. Bij vrouwen veelvuldiger dan bij mannen.

A d e n o m e n.

1. Macroscopisch: dikwijls massief, hoewel ook colloide adenomen voorkomen.
2. Microscopisch: bouw kan sterk van schildklierweefsel afwijken; de cellen zijn dikwijls hoog en breed en zijn bijna alle aan elkander gelijk; een differentiatie tot proliferatie-epitheel ontbreekt bijna steeds; de cellen verschillen van de normale door hun grootere afmetingen, door hun grootere kernen of door beide factoren tegelijk.
3. Geen parallelisme; echt proliferatie-epitheel ontbreekt gewoonlijk.
4. Vorming van jonge follikels kan overal langs den omtrek van het blaasje plaats hebben.
5. Hoeveelheid en kleurbaarheid van het colloid wisselen sterk.
6. Oorsprong uit kleine kiemen, die toevallig gevonden worden; waaruit deze ontstaan is niet met zekerheid bekend.
7. Bij mannen en vrouwen in ongeveer gelijke veelvuldigheid.

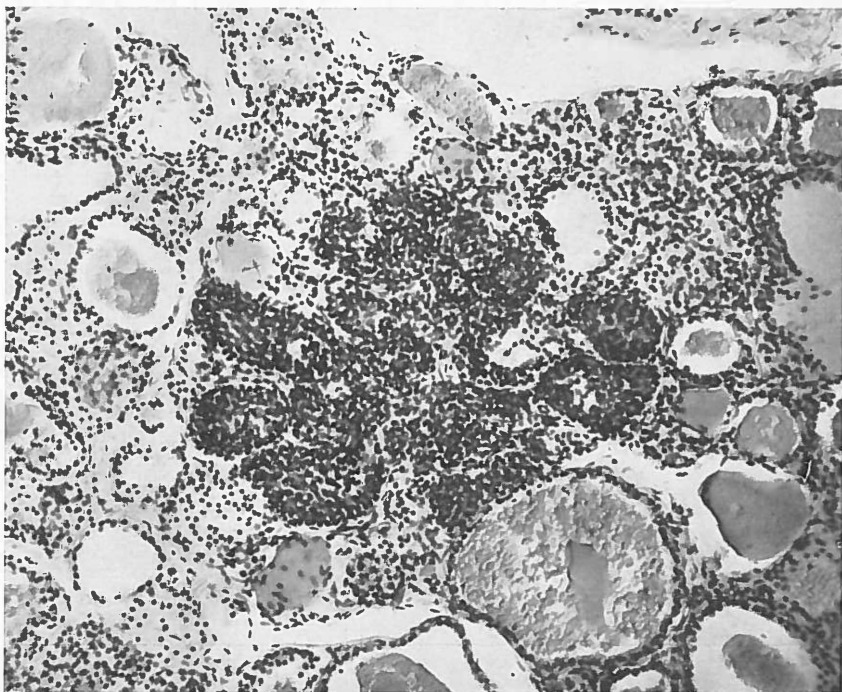
Beide typen van knobbels hebben gemeen:

1. dat een verdeling in lobuli ontbreekt, en dat zij den regelmatigigen bouw van het orgaan verstoren;
2. dat zij in een jong stadium geen kapsel bezitten;
3. dat degeneratieve veranderingen vaak en reeds bij knobbels van geringe afmetingen kunnen optreden.

HOOFDSTUK V.

EIGENAARDIGE CELHOOPJES IN DE SCHILDKLIER.

In de voorgaande hoofdstukken zijn allerlei min of meer goed bekende, maar verschillend geïnterpreteerde celformaties — proliferatie-epitheel, „Polsters” van Sanderson-Damberg en knobbels — welke alle zeer vaak in de schildklier worden aangetroffen, besproken. Behalve deze vormsels, die in alle verhandelingen over het orgaan worden beschreven, zijn nu verder bij het te Groningen verzamelde materiaal in een klein gedeelte der klieren eigenaardige celhoopjes aangetroffen, die bij het bezien van de coupes door hun van het overige parenchym afwijkenden vorm en door hun sterkere kleurbaarheid onmiddellijk in het oog vallen. Hoewel ze geenszins zeldzaam zijn, is er tot dusver toch, ondanks de talrijke onderzoekingen die aan de schildklier zijn gewijd, weinig over bekend.

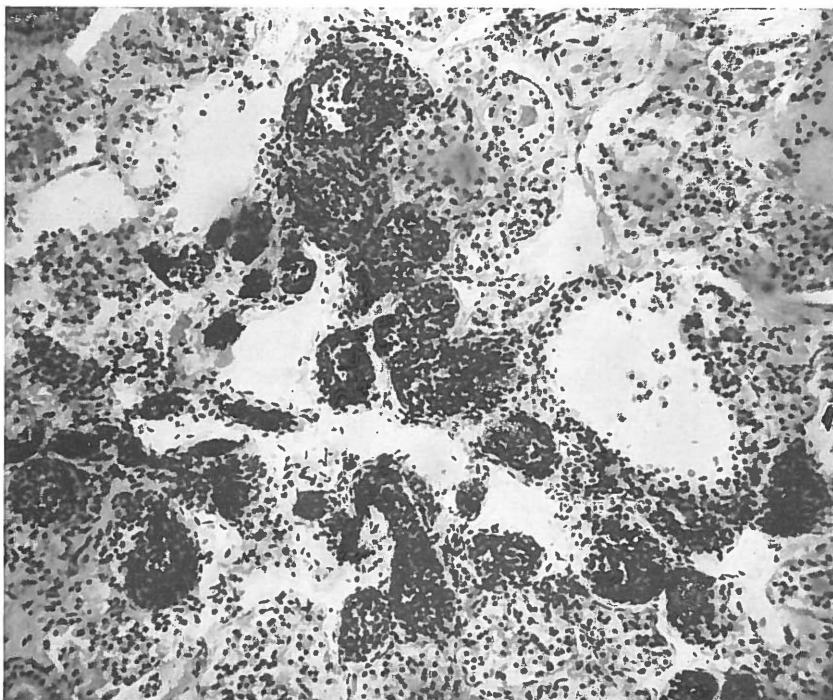


Afb. 21. S. 4363. „Eigenaardig celhoopje” in de schildklier van een 56-jarigen man. Eenige desquamatie en brokkelig colloid in de geheele schildklier.

Van een tweetal voorbeelden dezer celhoopen zal ik hier een uitvoerige beschrijving laten volgen, terwijl ik tevens verwijs naar de afbeeldingen 21 t/m 24, welke eenigszins een indruk ervan kunnen geven.

S. 4363. 56-jarige man, overleden aan carcinoma ventriculi. Het gewicht der schildklier bedroeg 20 gram (zie afb. 21). Ongeveer in het midden van de rechter kwab, iets ventraalwaarts van het centrum, wordt in een der coupes een ongeveer rond, gelobd, min of meer rozetvormig gebouwd vormsel aangetroffen, met een diameter van $\pm 400 \mu$. Een kapsel ontbreekt; het ligt midden tusschen de schildklierfollikels, welke, evenals elders in de schildklier, wat aan den kleinen kant zijn. Het colloid in deze is dikwijls bleek of wat korrelig, terwijl er eenige celdesquamatie bestaat, die hoogstwaarschijnlijk van postmortalen aard is. De lobjes, waaruit het geheele celhoopje wordt opgebouwd, hebben ongeveer de grootte van de omgevende follikels; zij zijn ovaal van vorm met de lange assen radiaal gerangschikt. Door fijne insnoeringen, die zeer diep, tot dicht bij het centrum reiken en opgevuld zijn met bindweefsel, worden ze aan de peripherie van elkaar gescheiden.

De cellen, waaruit deze lobjes zijn opgebouwd, hebben grotere kernen dan het omgevende schildklier-epitheel; zij zijn in het centrum spoelvormig en liggen dan met hun lange assen ongeveer evenwijdig aan elkaar, soms is er ook een aanduiding van een wervelvorming. In de periphere gedeelten van

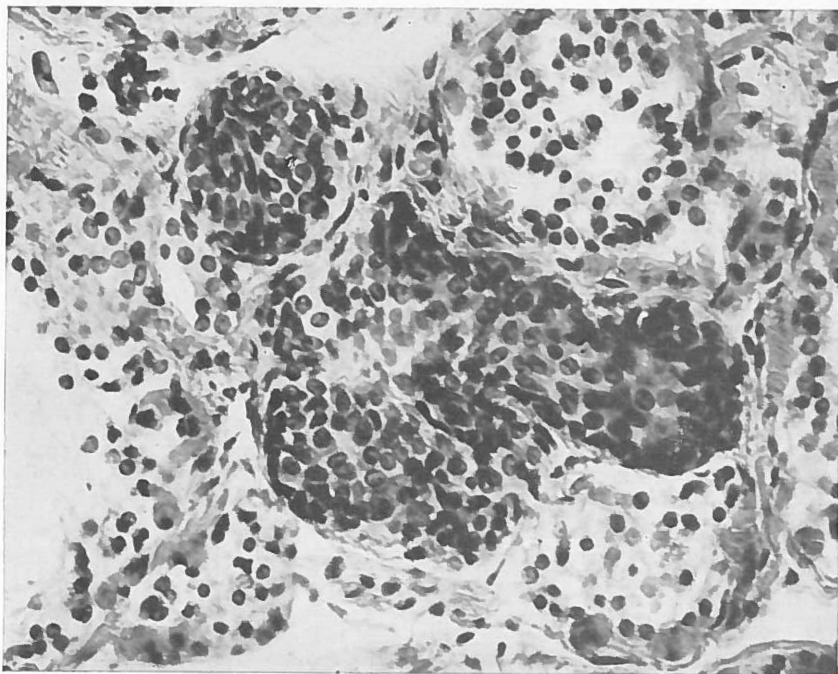


Afb. 22. S. 4407. Schildklier van een man van 62 jaar, overleden aan carcinoma coeci. Op één plaats in de coupe talrijke „eigenaardige celhoopjes”. Op deze afbeelding is slechts een deel er van te zien. Overal desquamatie van het follikel-epitheel.

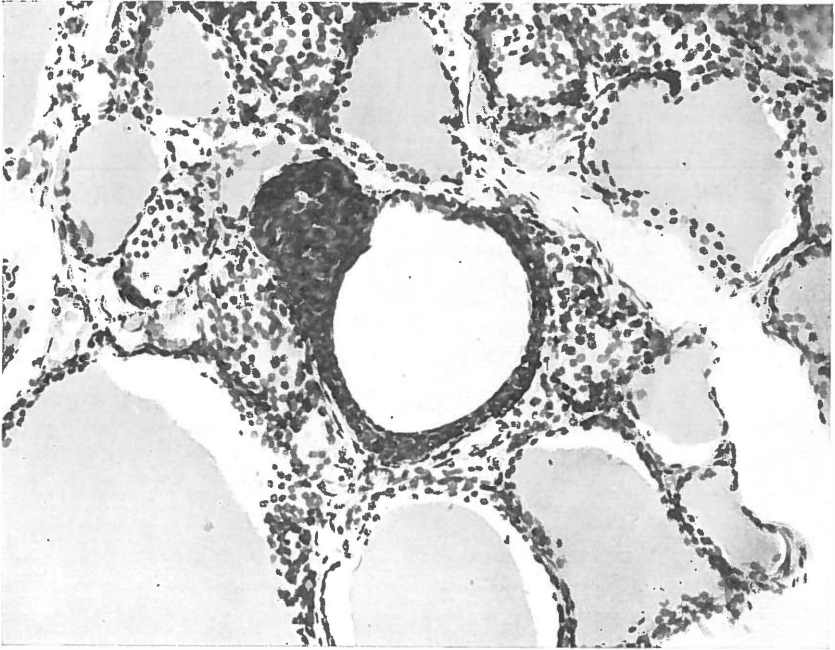
ieder lobje zijn de kernen ovaal of rond en kan men wel eens een aanduiding van palissadenstand vinden. Sommige kernen uit deze lobjes kleuren zich met haematoxyline donkerder dan die, welke tot het follikel-epitheel behoren. Het chromatine is fijnkorrelig en ligt diffuus verspreid. Soms is er een kernmembraan te zien; een nucleolus ontbreekt.

Het protoplasma van deze cellen kleurt zich zeer weinig en treedt geheel op den achtergrond tegenover de vele en groote dichtopeenliggende kernen. Celgrenzen of granula zijn met de haematoxyline-eosine kleuring niet zichtbaar. Bij kleuring volgens van Gieson daarentegen blijkt, dat de celgrenzen zich iets donkerder kleuren dan het overige protoplasma en men kan dan een polygonalen vorm waarnemen. Zij liggen in epitheliaal verband. Het overige protoplasma kleurt zich hierbij bleekrose.

Het centrum van de lobjes, waaruit het celhoopje bestaat, heeft soms een eenigszins anderen bouw. Men vindt daar nu en dan kleine holten, terwijl in het protoplasma van de cellen uit de omgeving hiervan fijne spleetjes zichtbaar zijn. Een bijzondere rangschikking der cellen, die op aanwezigheid van een wand zou duiden, ontbreekt hier geheel. Eenige cellen met kleine ronde pycnotische kernen liggen los van elkaar in de holte. Behalve op deze plaatsen worden ook in intacte lobjes tusschen de cellen met de olie-immersielens soms uiterst fijne spleetjes aangetroffen. Intercellulaire bruggen ontbreken geheel. Van andere cellen weer zijn de kernen wat gezwollen of in brokken uiteengevallen. In het lumen van de holten bevindt zich soms een homogene rose massa, die min of meer op colloid lijkt.



Afb. 23. S. 4264. Een ander „eigenaardig celhoopje”, bij sterkere vergrooting, in de schildklier van een man van 62 jaar, overleden aan emphysema pulmonum.



Afb. 24. S. 4304. „Eigenaardig celhoopje" met cyste in de schildklier van een 17-jarigen jongen.

Kort samengevat vinden we dus te midden der follikels in een normaal groote schildklier, waarin een licht „verlies van colloid" en wat desquamatie zijn opgetreden, een celrijk haardje, bestaande uit epitheelcellen, waarvan de meeste kernen grooter zijn dan die van de omgevende follikels en dikwijls een spoelvorm hebben. Midden in de lobjes, die tezamen het celhoopje vormen, liggen hier en daar holten met wat degeneratieve celveranderingen in den wand en soms ook wat colloid in het lumen.

Dergelijke celhoopjes nu hebben in de verschillende schildklieren, waarin men ze aantreft, meestal ongeveer denzelfden bouw als in het bovenbeschreven voorbeeld, maar wisselen sterk in vorm en grootte. Op afb. 22 en 23 zijn nog eens twee met een eenigszins anderen vorm afgebeeld. Een enkele maal werd het volgende beeld waargenomen:

S. 4304. 17-jarige jongen, overleden aan miliaire tuberculose en tuberculeuze meningitis. Schildklier: 13 gram. Zie afb. 24.

In de klier zijn hier en daar miliaire tuberkeltjes, overigens heeft zij een normalen bouw. Centraal in de linker kwab ligt tusschen de follikels een leege, ovaalronde holte, $150 \times 120 \mu$ groot. De wand bestaat uit drie tot vier lagen epitheelcellen met groote kernen, die ovaal van vorm zijn en met hun lange assen evenwijdig aan den omtrek van de holte gerangschikt liggen. Aan één zijde gaan de cellen van den wand over in een massief celhoopje, dat denzelfden bouw heeft als een der soliede lobjes die bij het vorige geval (S. 4363)

uitvoerig beschreven werden. Het grootste gedeelte van den wand dezer holte is 10 μ dik; behalve dat de binnenste cellaag platter is, hebben de cellen den zelfden bouw als in het soliede gedeelte en zij gaan er zonder scherpe grenzen in over.

De geheele formatie is door een zeer fijn bindweefsellaagje van de omgeven- de follikels gescheiden; op één plaats, aan de van de holte afgekeerde zijde van het soliede deel, bestaat echter een zeer nauw contact met een kleinen schildklierfollikel. Hier vormt de peripherie van het celhoopje schijnbaar een gedeelte van den wand van dezen follikel, want zij grenst bijna onmiddellijk aan het colloid. Slechts één uiterst platte cel, die in het midden van dit gedeelte nog juist waarneembaar is, ligt er tusschen. De overige cellen van dit blaasje zijn cubisch en maken den indruk van een geheel normalen schildklierfollikel. Ook het colloid is normaal. De cellen van dezen follikel zijn zeker geen uitloopers van het celhoopje, want door de geringere afmetingen hunner kernen kan men ze duidelijk daarvan onderscheiden.

Deze celformatie kan in twee opeenvolgende coupes, die helaas niet onmiddellijk aan de bovenbeschrevene grenzen, vervolgd worden. In de eerste is de holte nog goed te zien, terwijl de soliede celknop wat kleinere afmetingen heeft; in de tweede is ze verdwenen; de wand van het blinde einde der holte is hier tangentiaal getroffen. In de daarop volgende coupes wordt er niets meer van teruggevonden.

In deze schildklier bevindt zich dus midden tusschen de follikels een kleine holte, waarvan de wand uit drie- tot vierlagig plat epitheel bestaat, hetwelk, evenals de daarmede samenhangende soliede celknop, denzelfden van het overige schildklierweefsel afwijkenden bouw heeft als de lobjes van het eerste geval.

De bovenbeschreven eigenaardige celhoopen zijn nu in vijftientwintig van de 385 onderzochte schildklieren aangetroffen. Hoewel het aantal lobjes waaruit zij zijn opgebouwd en hun afmetingen sterk varieeren, kunnen zij steeds gemakkelijk herkend worden zoo- wel door hun celrijkdom als door de grootte en soms ook door de sterkere kleurbaarheid der kernen, die een ovalen of spoelvorm hebben. Weliswaar moet toegegeven worden, dat in sommige celhoopjes een klein aantal kernen ongeveer de afmetingen heeft van die van het follikel-epitheel, maar toch zijn de kwabjes steeds zeer duidelijk van het omliggende schildklierweefsel te onderscheiden.

Nu eens wordt een groot aantal — tot ruim veertig toe — van deze lobjes, in een klein hoekje van een coupe aangetroffen, dan weer vindt men er slechts één of twee à drie dicht opeen liggende, die als zeer smalle strengetjes tusschen enkele follikels liggen. Ook zijn de hoopjes wel eens gesplitst in twee zeer dicht opeen liggende groepen van lobjes. Slechts zelden is een holte met een bekleeding van drie tot vierlagig epitheel aanwezig, zooals in het tweede boven- beschreven voorbeeld; wel treft men vrij vaak in de centra der lobjes een kleine holte aan met gedesquameerde cellen en pycnotische kernen. Blijkbaar wordt deze laatste soort van holten door een degeneratief proces veroorzaakt, terwijl daarentegen de fraaie cysten met hun epitheliale wand normale bestanddeelen van de celhoopjes zijn, al worden ze slechts zelden in de coupes aange-

troffen. Toevallig was wel eens een coupe door het blinde einde van zoo'n cyste gemaakt; door verandering van de instelling van het microscoop werd de typische wand dan toch nog zichtbaar. Een afkapseling ontbreekt; wel zijn bijna steeds fijne bindweefsellamellen, zoowel tusschen de lobjes onderling, als tusschen hen en de follikels, aanwezig.

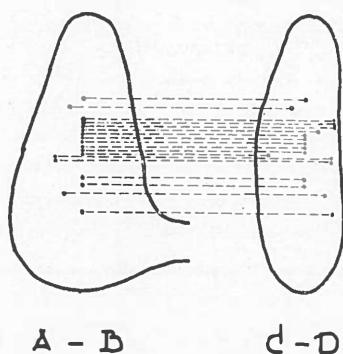
Daar het steeds geheel toevallige vondsten waren, kon slechts in twee gevallen een onderzoek met seriecoupes naar den bouw ingesteld worden. Het resultaat van het eerste geval (S. 4304) is reeds boven vermeld. De tweede maal werden de celhoopjes toevallig aangetroffen, toen een erwtgroot adenocarcinoma papilliferum gedeeltelijk op seriecoupes werd onderzocht (S. 4290. Man van 44 jaar, overleden tengevolge van diabetes en pneumonie. Schildklier: 35 gram). Dit gezwelletje is op blz. 53 uitvoerig beschreven. De lobjes liggen hier in de onmiddellijke omgeving van het tumorletje; een samenhang tusschen beide kan men echter niet aantoonen. Helaas konden geen seriecoupes van het geheele complex worden gemaakt. In een twintigtal opeenvolgende praeparaatjes liggen verschillende kleine ovale celbalkjes, die in allerlei richtingen loopen. Een holte werd hier niet aangetroffen.

Hoewel er soms een zeer nauw contact tusschen celhoopjes en schildklierparenchym bestaat, waardoor men van bepaalde cellen wel eens niet geheel zeker kan uitmaken tot welk weefsel ze behooren, wordt nergens iets van reactie van het klier- of bindweefsel op de aanwezigheid van deze bijzondere cellen waargenomen. Natuurlijk zijn er wel eens lichte veranderingen in het schildklierparenchym: epitheel-desquamatie, brokkelig en bleek colloid worden soms aangetroffen, maar de intensiteit is in de omgeving der celhoopen geheel de zelfde als elders in het orgaan.

Opmerkelijk is het, dat zoowel bij jonge als bij oude individuen de zelfde bouw gevonden wordt; slechts in één geval, in de klier van een kindje van 9 maanden, dat tengevolge van kinkhoest overleden was (S. 4379), is de structuur iets anders. Er is hier één klein lobje aanwezig, waarin de kernen der cellen wat verder vaneen liggen dan gewoonlijk en soms concentrisch gerangschikt zijn; overigens is het gelijk aan de andere hoopjes. Ook hier zijn zij duidelijk grooter dan die van het follikel-epitheel.

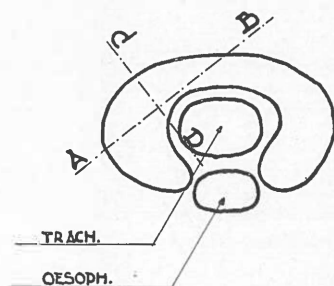
De totale afmetingen van deze celformaties zijn steeds zeer gering; slechts in enkele gevallen kan men ze met het bloote oog in de coupes als één of meer uiterst fijne blauwe puntjes onderscheiden. Soms is de grootte zóó gering, dat er zelfs bij microscopisch onderzoek gemakkelijk overheen gezien kan worden.

Doordat de schildklieren, waaruit de coupes afkomstig waren, bewaard bleven, kon in achttien van de vijfentwintig gevallen, waarin deze celhoopjes aangetroffen werden, nauwkeurig de plaats bepaald worden, waar zij in het orgaan gelegen hadden.



Afb. 25a. Schema der ligplaatsen van 18 celhoopjes, geprojecteerd op de vlakken A-B en C-D, wier ligging in afb. 25b is aangegeven.

Afbeelding 25a geeft een zeer schematisch overzicht van de projecties hunner ligplaatsen: 1e op een vlak dat een hoek van ongeveer 45° met het frontale maakt (A-B) en 2e op een, dat loodrecht hierop staat (C-D). In dit eerstgenoemde vlak A-B kan men dus de hoogte aflezen, waarop het celhoopje zich in de kwab bevindt en tevens den afstand tot de mediaanlijn van het lichaam. De projecties op het vlak C-D duiden aan, of de celgroepjes in het ventrale dan wel in het dorsale gedeelte van de klier gelegen zijn.



Afb. 25b. Schema van een dwarse doorsnede door den hals, ter hoogte van den isthmus van de schildklier, met de ligging der vlakken A-B en C-D.

Uit deze teekeningen blijkt duidelijk, dat de celformaties hoofdzakelijk in het middelste deel van een der kwabben gevonden worden en wel bij voorkeur centraal, of dorsaalwaarts van het centrum.

Nog een ander belangrijk argument pleit sterk voor deze topographische verhoudingen. Bij het uitnemen van de blokjes voor microscopisch onderzoek werden de schildklieren in vele gevallen in

min of meer evenwijdig aan vlak C—D loopende plakjes gesneden. De coupes werden gewoonlijk uit de toppen en uit de bases van de kwabben gemaakt, terwijl het middelste deel vaak niet onderzocht werd, tenzij daartoe een bijzondere aanleiding bestond. Hoewel van deze eerstgenoemde gedeelten dus dikwijls coupes vervaardigd werden, zijn de celhoopjes nooit in top of basis der schildklierkwabben aangetroffen. Herhaaldelijk zijn ze daarentegen aan den rand van de coupe gevonden, waar het onderste of bovenste deel van de plak schildklierweefsel van het middelste gedeelte gescheiden is. Het ligt nu voor de hand om aan te nemen, dat de celhoopjes het veelvuldigst in de centrale gedeelten der schildklierkwabben moeten voorkomen, juist dus op die plekken waaraan ik bij mijn onderzoek geen bijzondere aandacht heb besteed. Hoogstwaarschijnlijk zouden ze in grooter aantal worden aangetroffen, als men er daar doelbewust naar zou zoeken.

De schildklieren, waarin de celhoopjes gevonden zijn, hebben alle een normaal gewicht, op één na, waarin zij naast een adenocarcinoma papilliferum zijn aangetroffen (S. 4290). Het gewicht van dit orgaan bedraagt 35 gram en is dus iets te hoog. Ook het histologische beeld van het schildklierweefsel brengt overigens bij al deze organen geen verdere bijzondere veranderingen aan het licht. Naast een aantal normale zijn er enkele, waarin epitheel-desquamatie, colloid-verlies of kleine dysplasieën voorkomen. Dergelijke veranderingen treft men echter in dit orgaan zóó vaak aan, dat men er, evenals aan het optreden van ouderdomsveranderingen, geen waarde aan mag toekennen voor de verklaring van de genese dezer celhoopjes.

Van welken aard zijn nu deze bovenbeschreven vormsels? Het is onwaarschijnlijk, dat zij iets te maken zouden hebben met normaal schildklierweefsel, dat postmortale veranderingen zou hebben ondergaan. Tangentiaal gesneden follikels zijn het zeker ook niet. Hiervoor pleit het groote verschil in vorm en afmetingen van de kernen ten opzichte van die van het follikel-epitheel, evenals het resultaat van het onderzoek van seriecoupes. Evenzoo mag de mogelijkheid, dat het artefacten zouden zijn, aan te dikke coupes of aan knippen en kneuzen van het weefsel te wijten, uitgesloten worden geacht, daar de in de nabijheid liggende follikels immers geheel normaal zijn. Al hebben we dus met werkelijk bestaande vormsels te doen, toch kan ons ook de litteratuur op de vraag naar hun aard en wezen nog geen geheel bevredigende oplossing verschaffen. Wegelin schrijft in het geheel niets over hun voorkomen bij de bespreking van den normalen bouw van het orgaan in het handboek van Henke-Lubarsch. Daar het dus blijkbaar weinig bekende deelen van de schildklier zijn, loont het ongetwijfeld de moeite, een poging te doen om iets naders over hun aard te weten te komen.

Er zijn eenige teekenen, die er op zouden kunnen wijzen, dat wij te doen hebben met proliferatie-verschijnselen van het epitheel

der follikels, waardoor dan het lumen opgevuld zou zijn. Daarvoor pleit bijvoorbeeld het nauwe contact tusschen de twee weefselsoorten, al ziet men nergens duidelijk, dat zij in elkander overgaan. Ook de ongeveer gelijke afmetingen van goed ontwikkelde lobjes en die van de follikels uit de omgeving wijzen eenigszins in deze richting. Daarentegen maakt het aanzienlijke verschil in grootte en vorm van vele der eigenaardige kernen, zoowel met die van het follikel-epitheel als met die uit de schijven van Sanderson-Damberg, deze veronderstelling weer minder waarschijnlijk, evenals de vondst van enkele tusschen de blaasjes liggende zeer smalle strengjes van langwerpige afmetingen, welke men zeker niet kan opvatten als volgegroeide follikels. Verder blijft dan vooral de moeilijkheid om het solitaire voorkomen en de bovengenoemde merkwaardige topographische verhoudingen te verklaren; indien het epitheel in de schildklier onder invloed van een of anderen prikkel gaat woekeren, zou men verwachten, de producten hiervan overal in het orgaan verspreid aan te treffen. Het proliferatie-epitheel en de dysplasieën, welke laatste zeer dikwijls multipel voorkomen, vormen hiervan een duidelijk voorbeeld.

Daar zij dus blijkbaar niet onmiddellijk kunnen worden afgeleid van normaal schildklierparenchym, zullen wij nu de verdere soorten weefsel, die wel eens in dit orgaan zijn gevonden, onder de loupe moeten nemen, teneinde door vergelijking met de vondsten van andere onderzoekers te trachten, het geheim van de celhoopjes te ontsluieren.

Zooals algemeen bekend is, worden nu en dan in de schildklier vormsels gevonden, die uit weefsel zijn opgebouwd, dat aan dit orgaan vreemd is. Het betreft vooral zoogenaamde „versprongen kiemen” van naburige organen. *Wegelin*¹⁾ en *Hueckel*²⁾ noemen als zoodanig: haardjes, bestaande uit kraakbeen of dwars-gestreepte spiervezels, hoopjes bijschildklierweefsel of thymusweefsel, resten van de ultimobranchiaale lichamen en kleine groepjes plaveisel-epitheelcellen.

Het behoeft natuurlijk geen nader betoog, dat de celhoopen niets te maken hebben met kraakbeen of met spiervezels. Moeilijker is het bewijs te leveren, dat zij geen hoopjes parathyreoidea-weefsel zouden zijn. *Getzowa*³⁾ immers beschrijft ophooping van cellen midden in de kwabben der schildklier, welke iets groter zijn dan follikel-epitheelcellen. Evenals onze celhoopjes kleuren zij zich donkerder dan het omgevende parenchym en slechts aan de aanwezigheid van elementen, die voor bijschildklierweefsel typisch zijn — de groote, protoplasmarijke cellen van Welsh, welke eosinophile celgrenzen hebben en de cellen met zeer helder protoplasma, waar-

¹⁾ Handbuch Henke-Lubarsch, VIII, pag. 33. ²⁾ Handbuch der Missbildungen des Menschen und der Tiere van Schwalbe-Gruber. Teil III, XV. Lieferung, 3e Abt., pag. 668. ³⁾ Virchows Archiv, 188—181 (1907) en 205—208 (1911).

van de grenzen eveneens zeer duidelijk zichtbaar zijn — kon zij ze als zoodanig herkennen.

Daar zij deze celhoopjes ook heeft gevonden terwijl buiten de schildklier normale bijschildkliertjes aanwezig waren, neemt zij aan, dat men van deze intrathyreoidale „bijschildkliertjes” den oorsprong zal moeten zoeken in den wand van den rudimentairen vijfden kieuwboog.

Hoewel de beschrijving van de celhoopen door Getzowa overeenkomt met die welke ik heb gevonden, zijn haar afbeeldingen ervan, helaas, niet al te duidelijk. Daarentegen kan men aan de afbeeldingen, die Michaud¹⁾ van de door hem aangetroffen celhoopen geeft, zeer gemakkelijk de overeenkomst met de „mijne” zien. Hij verklaart, na de coupes van Getzowa te hebben bestudeerd, dat de celhoopen overeenkomen met die, welke zij als bijschildklierweefsel heeft beschouwd.

Zooals reeds opgemerkt, kon Getzowa deze celhoopjes slechts aan de cellen van Welsh en aan elementen met zeer helder protoplasma als bijschildklierweefsel herkennen. Michaud kon echter niet die typische elementen, evenmin als ik, in deze cellformaties aantreffen, terwijl ook anderen, die deze hoopjes hebben waargenomen, er niets van vermelden. Hun bouw is zoo geheel anders dan die van bijschildklierweefsel, dat ik in het geheel niet overtuigd ben door de vondst van Getzowa, die er na lang zoeken enkele cellen van Welsh in meent aangetroffen te hebben, dat we hier inderdaad met dit weefsel zouden te doen hebben. Ook de degeneraties, welke volgens Michaud in de glandulae parathyreoideae en in de celhoopjes analoog zouden verlopen, zijn allermint een bewijs, dat deze twee volkomen anders gebouwde soorten van weefsel identiek zouden zijn.

Na een voordracht over deze celgroepen in de 25ste Vergadering van de Nederlandsche Patholoog-Anatomen Vereeniging te Groningen op 28 Juni 1937, stelde Professor Goormaghtigh naar aanleiding van de onderzoekingen, die de Winiwarter²⁾ heeft verricht over de schildklier van de kat, de vraag, of zij thymusweefsel zouden kunnen zijn. De Groodt³⁾ meent eveneens, dat tusschen de schildklierfollikels kleine weefseldeeltjes zouden voorkomen, die op thymusweefsel gelijken. De afbeeldingen, die laatstgenoemde aan zijn beschrijving heeft toegevoegd, komen echter geenszins met die van de te Groningen waargenomen celhoopjes overeen. Duidelijke lichaampjes van Hassal zijn in laatstgenoemde niet aanwezig, al neemt men wel eens een geringe concentrische rangschikking der celkernen waar. Bovendien zijn de cellen veel grooter dan de specifieke thymuscellen. Verder komt nog daarbij, dat zij juist bij oude mensen, waarbij men toch geen thymus-

¹⁾ Virchows Archiv, 191—63 (1908). ²⁾ Archives de biologie, XLVI—369 (1935).

³⁾ Leerboek der bijzondere weefselleer, (Boeke, de Groodt, Heringa), blz. 349.

weefsel meer verwacht, veelvuldig aangetroffen worden. Bestonden ze inderdaad hieruit, dan zouden ze toch zeker wel op hooger leeftijd door ouderdomsinvolutie verdwenen zijn.

Kloeppe¹⁾ heeft in enkele gevallen bij zijn onderzoeken in de schildklier hoopjes plaveiselepitheel aangetroffen, zoowel in de septa als in de kwabjes klierweefsel. Ook Wegelin²⁾ heeft dergelijke celgroepen wel eens gevonden en veronderstelt, dat dit weefsel afkomstig zou zijn van den ductus thyreoglossus. Dat men hier te doen zou hebben met branchiogene epitheel, lijkt hem minder waarschijnlijk, daar dit juist in het algemeen meer klierweefsel zou vormen, zooals thymus en parathyreoidea. Branchiogene cysten kunnen echter wel degelijk, evenals degene, die van den ductus thyreoglossus afstammen, met plaveiselepitheel bekleed zijn; voor het onderzoek naar den oorsprong van dit epitheel heeft het argument van Wegelin dus weinig waarde (Kaufmann³⁾). Kloeppe wijdt slechts enkele zinnen aan deze vondst en geeft geen nadere beschrijving van de celformaties.

Het is natuurlijk zeer moeilijk met zekerheid te bewijzen, dat onze celhoopjes niet uit plaveiselepitheel zouden bestaan, daar in het algemeen de verschillende soorten epitheelcellen niet buitengewoon scherp van elkaar te scheiden zijn. De spoelvorm der kernen en de aanduidingen van een uischil-structuur doen er even aan denken, evenals een soort palissadenstand, die soms aan de peripherie der lobjes wordt aangetroffen. Bovendien heeft Bastenie⁴⁾ éénmaal duidelijk lamellaire desquamatie in een holte gevonden.

Intercellulaire bruggen en echte verhoorning ontbreken in mijn coupes evenwel geheel; wel is er een verschil in structuur tusschen de peripherie en de centrale deelen der lobjes, maar dit is van geheel anderen aard dan men bij plaveisel-epitheel aantreft. In onze celhoopjes zijn de celkernen aan de peripherie rond, centraal daarentegen dikwijls spoelvormig en, als er al eens bijzondere formaties worden aangetroffen, bestaan deze uit kleine holten met pycnotische kernen. De palissadenstand op de grens van epitheel en bindweefsel is zeker niet typisch voor plaveisel-epitheel, evenmin als de uischil-structuur (thymus b.v.). Een bepaalden naam kan men aan dit epitheel dan ook niet geven; daarvoor zijn de cellen te weinig gedifferentieerd.

Daar de celhoopen dus zeker geen „versprongen kiemen” van naburige organen zijn, komt thans de vraag aan de beurt, of zij misschien in verband zouden kunnen staan met ziekelijke veranderingen van het schildklierweefsel zelf. Bastenie⁴⁾ heeft namelijk in een recente publicatie medegedeeld, dat hij te Brussel in chro-

¹⁾ Zieglers Beiträge, 49—579 (1910). ²⁾ Handbuch Henke-Lubarsch, VIII, blz. 33.

³⁾ Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. ⁴⁾ Archives Internationales de Médecine Expérimentale, XII—1 (1937).

nisch-ontstoken schildklieren eigenaardige celhoopjes heeft aangetroffen, die inderdaad geheel overeenkomen met degene, welke in het te Groningen verzamelde sectiemateriaal werden aangetroffen. Dank zij de welwillendheid van Basten i e heb ik mij persoonlijk van hun gelijkvormigheid kunnen overtuigen. Zijn waarnemingen verschillen echter in belangrijke punten van de mijne. In de eerste plaats heeft hij ze niet gevonden bij individuen met een leeftijd van minder dan 30 jaar. Daarentegen komen ze vrij frequent op ouderen leeftijd voor. Hij heeft verder een duidelijk samengaan vastgesteld van degeneratieve- of ontstekingsverschijnselen in de schildklier met de aanwezigheid der celhoopen. Onder de 396 organen welke hij heeft onderzocht, zijn door hem niet minder dan 91 aangetroffen, waarin teekenen van ontaarding of van ontsteking aanwezig waren. In 18 gevallen vond hij nu de eigenaardige celhoopen en cysten; 13 van deze schildklieren toonden tevens verschijnselen van chronische ontsteking, terwijl slechts 5 geheel normaal waren.

Hoewel Basten i e zelf aangeeft, dat de graad en de hevigheid van de ontstekingsverschijnselen in het geheel niet parallel gaan met de hoeveelheid van het eigenaardige epitheel en dat hij het zelfs in 5 geheel normale klieren heeft gevonden, maakt hij toch de gevolgtrekking, dat het metaplastisch veranderde schildkliercellen zouden zijn. Deze metaplasie zou volgens hem veroorzaakt worden onder invloed van de degeneratieve veranderingen, met daarop volgende chronische ontstekingsverschijnselen, welke hij dikwijls in de schildklieren van patiënten, die in het climacterium overleden waren, of die geleden hadden aan diabetes en obesitas, heeft aangetroffen.

Een steun voor zijn opvatting zoekt Basten i e in de aanwezigheid van soortgelijke celhoopen, welke door verschillende onderzoekers zijn beschreven bij zware chronische ontstekingen van het orgaan, zooals bijvoorbeeld bij struma van Riedel of bij thyreoiditis atrophicans, welke tot myxoedeem leidt (o.a. Re i s t,¹⁾ Kreuzbauer,²⁾ Von Stubenrauch³⁾ en Basten i e). Voor de beteekenis van het voorkomen der celhoopen bij deze aandoeningen heeft men geen voldoende verklaring gevonden. Alleen Von Stubenrauch heeft de veronderstelling geuit, dat de celhoopen daar iets te maken zouden hebben met de regeneratie van het parenchym.

Ook ik trof kortgeleden in de schildklier van een 65-jarige vrouw met myxoedeem (S. 4862) de zelfde celhoopjes aan, als in de normale schildklieren voorkomen. Het klierweefsel van het 4,7 gram wegende orgaan was vrijwel geheel verdwenen; de weinige nog aanwezige cellen waren gezwollen en hadden eosinofiel protoplasma; zij lagen niet meer in folliculair verband. Het grootste gedeelte van de schild-

¹⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 28 – 144 (1922). ²⁾ Arch. klin. Chir., 166 – 178 (1931). ³⁾ Zieglers Beiträge, 92 – 499 (1934).

klier bestond uit fibreus-hyalien bindweefsel met uitgebreide infiltraten van lymphocyten. Toch maakten de cellen van de drie lobjes, welke hier dicht bijeen werden aangetroffen, een geheel normalen en regelmatigen indruk en deden in het geheel niet denken aan een metaplastisch veranderd weefsel, dat gewoonlijk toch wel eenige onregelmatigheden toont. Ook Getzowa¹⁾ heeft de aandacht erop gevestigd, dat bij cretins de celhoopjes, ondanks sterke degeneratie van het schildklierweefsel, er toch normaal uitzien.

Hoewel men er niet aan kan twifelen, dat de vormsels, welke Bastenie heeft beschreven, volkomen dezelfde zijn als die, welke onder het materiaal te Groningen zijn gevonden, bestaan er toch, zooals uit het voorgaande blijkt, allerlei verschillen tusschen onze uitkomsten en vooral tusschen onze opvattingen daaromtrent. Terwijl de celhoopen te Brussel bij jeugdige individuen geheel ontbreken, komen zij daarentegen in Groningen wel degelijk ook bij kinderen voor. Tabel 6 geeft een overzicht van hun frequentie.

LEEFTIJD	AANTAL ONDERZOCHE ORGANEN TE GRONINGEN	SCHILDKLIEREN, WAARIN CEL- HOOPEN GEVONDEN WERDEN		
		TE GRONINGEN		TE BRUSSEL
		Aantal	in ‰	in ‰
< 20 jaar	85	5	6	0
20—40 jaar	72	1	1,3	1,6
40—60 jaar	110	7	6,4	5,3
> 60 jaar	115	12	10,5	6,4

Tabel 6. Voorkomen van eigenaardige celhoopen in de schildklier te Groningen en te Brussel.

Het spreekt vanzelf, dat men aan deze statistiek, wat de werkelijke veelvuldigheid betreft, niet al te veel waarde mag hechten, want niet alleen zijn de cijfers klein, maar bovendien hebben noch Bastenie noch ik met opzet naar de celhoopen gezocht, doch ze slechts toevallig in onze coupes gevonden, terwijl het bovendien wel zeker is, dat te Groningen dikwijls geen coupes zijn gemaakt van die plaatsen in de schildklieren, waar ze bij voorkeur gelegen zijn.

Zooals nu uit tabel 6 blijkt, komen de celhoopen misschien ook te Groningen weliswaar iets veelvuldiger voor op ouderen leeftijd dan bij jongere individuen, maar ook in de jeugd zijn zij toch geenszins zeldzaam. Laat men dit verschil in frequentie bij kinderen terzijde, dan is het zeker merkwaardig, dat zoowel Bastenie als ik ze onder de verschillende leeftijdsgroepen in ongeveer gelijk percentage hebben aangetroffen.

Belangrijker lijkt mij het volgende verschil tusschen de waar-

¹⁾ Virchows Archiv, 188 — 183 (1907).

nemingen van *Bastenie* en mij. Te Groningen zijn, zooals reeds gezegd is, de schildklieren, waarin de celhoopen liggen, in het algemeen volkomen normaal. Met name heb ik, in lijnrechte tegenstelling met *Bastenie*, hoegenaamd geen verschijnselen van chronische ontsteking erin gevonden. Een enkele maal zijn wel eenige lymphocytenhoopjes onder de kapsel van de klier aangetroffen, maar deze worden tegenwoordig opgevat als atrophische haardjes met reactieve lymphocyten-infiltratie. Zelfs al zou men ze van ontstekingsachtigen aard willen achten, dan zullen zij in de weinige gevallen, waarin zij aangetroffen werden, door hun geringe afmetingen toch niet zóó'n invloed op het orgaan kunnen uitoefenen, dat zij op verren afstand nog metaplasie zouden kunnen doen ontstaan. Ongetwijfeld is het begrijpelijk, dat *Bastenie* verband heeft gezocht tusschen de aanwezigheid der celhoopen en het veelvuldig voorkomen der ontstekingsverschijnselen, die hij onder het materiaal te Brussel heeft aangetroffen, maar ligt het niet veel meer voor de hand om aan te nemen, aangezien ik te Groningen geen teekenen van ontsteking heb gevonden, dat de ontstekingsverschijnselen ook te Brussel niets met de celhoopen te maken hebben? *Bastenie* geeft trouwens zelf toe, dat de graad en de plaats van de ontsteking in de klier niet met de aanwezigheid en de grootte der celhoopen samenhangen. Deze liggen volgens hem dikwijls in geheel andere deelen. Bovendien zijn er immers in het materiaal van *Bastenie* een vijftal klieren, welke geen enkel verschijnsel van ontsteking of van degeneratie toonen, terwijl daarin tòch deze celhoopen voorkomen.

Al heb ik mij zeer verheugd, dat onze waarnemingen zoo merkwaardig met elkaar overeenstemmen — behoudens dan het verschil over het voorkomen der eigenaardige celhoopen bij kinderen — toch kan ik mij natuurlijk met de verklaring, welke *Bastenie* ervan geeft, onmogelijk vereenigen. Is het feit, dat de celhoopen niet verspreid door het geheele orgaan, maar slechts solitair en scherp gelocaliseerd in het midden van een der kwabben aanwezig zijn, niet in felle tegenspraak met de opvatting van *Bastenie*, dat we hier met metaplasie onder invloed van chronische ontstekingsprocessen zouden te doen hebben?

Niet alleen heb ik geen verband gevonden tusschen het voorkomen der celhoopen en andere pathologische veranderingen in de schildklier zelf, maar evenmin met elders in het lichaam voorkomende ziekelijke afwijkingen, met name met de ziekteprocessen, welke tot den dood hadden geleid. In de lijst der doodsoorzaken van de individuën, bij wie ze in de schildklier werden gevonden, komen alle mogelijke diagnoses voor: niet alleen specifieke en niet-specifieke infecties, maar ook kwaadaardige gezwellen, subarachnoidale bloeding, ongeval en diabetes. Of verder het geslacht eenigen invloed zou hebben is moeilijk uit te maken. *Bastenie* vond de celhoopen 8 maal bij mannen en 10 maal bij vrouwen; in Gro-

ningen waren zij 20 maal bij mannelijke en slechts 5 maal bij vrouwelijke individuen aanwezig.

Uit het bovenstaande mogen wij dus wel concludeeren, dat de aanwezigheid van de celhoopen in de schildklier niet gebonden is aan duidelijk aantoonbare ziekelijke processen in dit orgaan of elders in het lichaam. Nu dit weefsel verder ook geen voldoende specifieke kenmerken bezit om het onder te kunnen brengen bij een der bekende soorten van epitheel, moeten onze gedachten in de richting gaan van ongedifferentieerd weefsel, misschien ongedifferentieerd schildklierweefsel, dat al dan niet van embryonalen aard zou kunnen zijn. Daar er geen duidelijke overgangen zijn waargenomen tusschen de eigenaardige cellen en het follikel-epitheel, is het niet zeer waarschijnlijk, dat men hier inderdaad te maken zou hebben met ongedifferentieerd schildklierweefsel. Waarschijnlijker is het, dat de celhoopjes uit ongedifferentieerd epitheel bestaan, dat niets met het schildklierweefsel heeft uit te staan. In de litteratuur zijn dergelijke weefsels wel eens beschreven.

Moritz¹⁾ bijvoorbeeld meent in de proliferatie-schijven celhoopjes aangetroffen te hebben, welke niet tot den wand van een der follikels zouden behooren. Onze celhoopjes liggen nooit in proliferatie-schijven en hebben dus niets met de cellen van Moritz te doen.

Verder zijn een aantal celhoopen beschreven, welke men beschouwd heeft als kiemen van de op lateren leeftijd zoo frequente schildklier-adenomen. Over de beteekenis der celformaties, welke Woelfler²⁾ als zoodanig heeft beschreven, is men het nog allerminst eens. Sommige latere onderzoekers meenen, dat zij kunstproducten zouden zijn door te dikke coupes; anderen, dat zij ontstaan zouden zijn door traumatische beschadiging van het weefsel bij het uitpraepareeren van de schildklier; ook wordt wel de meening verkondigd, dat men met lymphocytenhoopjes zou te maken hebben. Het spreekt vanzelf, dat uit deze vage gegevens — want de beschrijving en de afbeeldingen van Woelfler laten aan duidelijkheid wel wat te wenschen over — geen overeenkomst of verschil met onze cellen kan worden opgemaakt.

Daarentegen heeft Ribbert³⁾ in 1916 ongetwijfeld dezelfde celhoopjes beschreven als de hier besprokene. Geheel in overeenstemming met zijn bekende theorie over het ontstaan van gezwellen uit embryonale kiemen, meende hij deze in vijf van de negen daarop onderzochte schildklieren van zeer jonge kinderen gevonden te hebben en hield ze voor schildklierweefsel, dat in de embryonale periode zou uitgeschakeld zijn en waaruit later adenomen zouden kunnen voortkomen. Volgens zijn opvatting zouden de aanvankelijk

¹⁾ American Journal of Pathology, VII—37 (1931). ²⁾ Von Langenbecks Archiv, 29 (1883). ³⁾ Frankfurter Ztschr. f. Pathologie, 18—55 (1916).

min of meer onregelmatig in de lobjes verspreide cellen zich in balkjes ter dikte van enkele dezer elementen gaan rangschikken, welke beelden overeenkomst zouden hebben met de beginstadia van adenomen. Al kan ik mij geenszins met deze verklaring van Ribbert vereenigen, zoo moet ik toch wel vaststellen, dat de afbeeldingen welke hij van deze celformaties geeft, zonder twijfel geheel overeenkomen met den bouw van onze celhoopen. Treffend localiseert hij ze midden in de kwabben, wat dus in groote trekken de zelfde plaats is, waar Getzowa ze heeft gevonden, en waar ook ik ze in mijn materiaal heb aangetroffen.

Ook Wegelin¹⁾ heeft deze celformaties enkele malen waargenomen en acht het eveneens mogelijk, dat er wel eens bij uitzondering adenomen uit zouden kunnen ontstaan, welke dan vermoedelijk een trabeculaire bouw zouden bezitten. Michaud²⁾, die reeds in 1908 de zelfde celformaties gezien heeft, ontkent echter, dat zij in gezwollen zouden kunnen overgaan.

Van een rangschikking in balkjes, die volgens Ribbert het begin zou zijn der gezwelvorming, heb ik echter nooit iets gevonden; ook Bastenier schrijft niets hierover. Alle verschijnselen van groei, bijvoorbeeld mitoses of druk op de omgeving, ontbreken immers, evenals iedere andere reactie van het omgevende schildklierweefsel. De meening van Ribbert, dat deze celhoopjes de kiemen zouden zijn, waaruit zich op lateren leeftijd gezwollen zouden kunnen ontwikkelen, wordt dan ook door het onderzoek van mijn materiaal zeker niet gesteund. Merkwaardig is het, dat Hoffman³⁾ naar deze kiemen gezocht heeft, maar ze niet heeft kunnen vinden.

Behalve de bovengenoemde theorie over afgesplitste kiemen is verder in de litteratuur nog een andere wijze van voorkomen van embryonaal of ongedifferentieerd weefsel in allerlei organen bekend. Dat er in de schildklier gedeelten gevonden worden, waarin het weefsel een anderen bouw heeft dan elders in het orgaan, is reeds in de voorgaande hoofdstukken besproken. Men treft het daar bijvoorbeeld aan in den vorm van proliferatie-schijven, welke wij onder andere van belang achten voor den groei der follikels. In allerlei organen nu zijn dergelijke gedeelten bekend, wier cel-elementen meer potenties zouden bezitten dan het omgevende weefsel. Schaperen Cohen⁴⁾ noemen als zoodanig bijvoorbeeld den bodem van de crypten van Lieberkuhn in het darmslijmvlies en de „Schaltstücke” van allerlei epitheliale klieren. Deze gedeelten, die zij „Proliferationszentren” of „Indifferenzonen” noemen, worden van belang geacht voor de physiologische en eventueel ook voor

¹⁾ Handbuch Henke-Lubarsch, VIII—203. ²⁾ Virchows Archiv, 191—63 (1908).

³⁾ Acad. proefschrift, Utrecht (1929). ⁴⁾ Archiv f. Entwicklungsmechanik der Organismen, XIX—3 (1905).

de pathologische regeneratie van het orgaan. Zou men dan wellicht de eigenaardige celhoopjes in de schildklier ook als zoodanige reserve-groeicentra mogen beschouwen? Het feit, dat tot dusver nog nooit met zekerheid een overgang is aangetoond tusschen de celhoopjes en het omgevende schildklierweefsel, maakt deze zienswijze niet waarschijnlijk.

Zooals uit al het voorgaande blijkt, kan men, wanneer men zijn aandacht uitsluitend tot vorm en bouw van de celhoopen beperkt, geen bevredigende oplossing vinden op de vraag naar hun raadselachtigen aard en herkomst. We moeten daarom nu ook nagaan of misschien hun karakteristieke topographische ligging zou kunnen wijzen op een of ander verband met de embryologische ontwikkeling. Helaas heerscht over de ontogenese van de schildklier, evenmin als over talrijke vraagstukken welke betrekking hebben op den bouw van het volwassen orgaan, nog allerminst eenstemmigheid onder de deskundigen.

De eerste aanleg van de glandula thyreoidea wordt gevormd door een in de mediaanlijn caudaalwaarts groeienden gang, den ductus thyreoglossus, die uit den ventralen wand van den primitieven pharynx ontspringt. Uit het onderste gedeelte hiervan groeien twee celhoopjes naar lateraal, die den aanleg van de zijkwabben vormen en die in innig contact treden met cellen, welke uit den wand van de laatste kieuwspleet afkomstig zijn. Deze laatste worden op grond van hun origine „ultimobranchiale celhoopen” genoemd. Zij liggen oorspronkelijk lateraal- en dorsaalwaarts van den aanleg van de zijkwabben. Over de allereerste ontwikkelingsstadia dezer orgaanjes heerscht eenstemmigheid onder de embryologen, maar over de gebeurtenissen, die hierna plaats grijpen, zijn de meeningen verdeeld. Sommige onderzoekers gelooven, dat de ultimobranchiale celhoopen, ook wel ultimobranchiale lichamen genoemd, na de versmelting met den medialen aanleg van de kwabben meewerken aan de vorming van schildklierweefsel (Erdheim¹⁾, Weller²⁾ e.a.). Anderen zijn daarentegen de meening toegedaan, dat de ultimobranchiale lichamen na deze versmelting zouden degenereren en spoorloos verdwijnen. Hoogstens zouden zij enkele cysten en celhoopjes kunnen vormen, zoodat dus het schildklierparenchym uitsluitend van den medialen aanleg afkomstig zou zijn (o.a. Getzowa³⁾, Wegelin⁴⁾, Kingsbury⁵⁾).

Ondanks allerlei onderzoekingen heeft men noch langs phylogenetischen, noch langs embryologischen weg dit strijdpunt tot een oplossing kunnen brengen. Met veel belangstelling zijn dan ook vooral de misvormingen in deze regionen bestudeerd. Zoo heeft men

¹⁾ Zieglers Beiträge, 35—412 (1904). ²⁾ Contributions to embryology, No. 141, Carnegie Inst. of Washington (1933). ³⁾ Virchows Archiv, 188—181 en 205—208. ⁴⁾ Handbuch Henke-Lubarsch, VIII—75. ⁵⁾ Anatomical Record, 61—157 (1935).

zich bij voorbeeld de vraag gesteld of de verhoudingen bij aplasie van de schildklier wellicht iets naders zouden kunnen leeren over dit probleem. Immers, indien men aanneemt, dat de ultimobranchiale lichamen niet aan de ontwikkeling van schildklierweefsel meedoen, zouden zij dit bij aplasie van de thyreoidea evenmin kunnen doen. In dat geval zou men dus nergens follikels mogen vinden. In het omgekeerde geval, wanneer men dus veronderstelt, dat de schildklier een drievoudigen aanleg heeft, zou men bij aplasie van het mediale gedeelte, wel degelijk lateraal aan den hals schildklierfollikels mogen verwachten, welke dan uit den lateralen aanleg (d.i. het ultimobranchiale lichaam) gevormd zouden kunnen zijn. Bij het onderzoek van gevallen van aplasie van de schildklier is echter gebleken, dat dit laatste in het algemeen niet het geval is. Men heeft daarbij meestal noch op de gewone plaats, noch aan de laterale zijde van den hals follikels aangetroffen. Slechts heel enkele gevallen zijn beschreven, waarbij aan de zijkanen van den hals enkele kleine cysten aanwezig waren, welke voor schildklierfollikels gehouden werden (o.a. Schilder¹⁾). Bij de onderzochte gevallen van thyreo-aplasie heeft men steeds ongeveer hetzelfde aangetroffen: in de omgeving van de bovenste glandulae parathyreoideae, — die, zooals algemeen aangenomen wordt, afkomstig zijn uit den wand van den vierden kieuwboog, zoodat later resten van de ultimobranchiale lichamen, welke immers eveneens daarmee in nauw verband staan, in de omgeving van deze bijschildkliertjes zijn gelegen — vindt men eenige cysten, die met allerlei soorten epitheel kunnen zijn bekleed, soliede celhoopjes en klierepitheel-buisjes. Getzowa spreekt zelfs van een „Glandula postbranchialis”. Daar de ultimobranchiale lichamen dus tot taak hebben om deze postbranchiale klier te vormen, zouden zij volgens haar niet kunnen meewerken aan de vorming van schildklierweefsel. Erdheim²⁾ en Schilder daarentegen, die aan den drievoudigen aanleg van de schildklier gelooven, zijn van meening, dat bij thyreo-aplasie alle drie schildklierkiemen defect zouden zijn, zoowel dus de mediale als de beide laterale. De formaties, welke Getzowa „Glandula postbranchialis” noemt, zouden volgens hen afkomstig zijn uit indifferente resten van den vierden kieuwboog.

Het blijft dus nog een onopgeloste vraag, in hoeverre de ultimobranchiale lichamen in normale gevallen aan de ontwikkeling van de schildklier zouden meewerken en wat er bij thyreo-aplasie van teruggevonden wordt.

Bij volwassenen met normale schildklieren schijnt nooit iets van de ultimobranchiale lichamen over te blijven; alléén Getzowa³⁾ beschrijft enkele gevallen van persistentie: éénmaal bij een geheel normaal ontwikkelde neonata en verder ook in de atrophische

¹⁾ Virchows Archiv, 203 — 246 (1911). ²⁾ Zieglers Beiträge, 35 — 412 (1904).

³⁾ Virchows Archiv, 188 — 181 en 205 — 208.

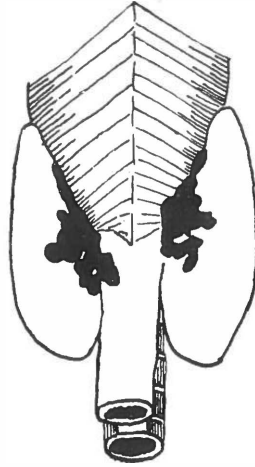
klieren van volwassen cretins en idioten. Bovendien zijn eenige gevallen bekend bij foeten, die een graad van ontwikkeling hadden bereikt, waarop de ultimobranchiale lichamen normaliter reeds verdwenen hadden moeten zijn (Hermann en Verdun¹⁾). Ten slotte schijnt men bij hogere diersoorten in de schildklier van volwassen exemplaren wel eens resten ervan teruggevonden te hebben, waarvan men bij Hueckel²⁾ een overzicht kan aantreffen.

Bij al deze bovengenoemde gevallen, zoowel dus in de persisterende ultimobranchiale lichamen bij oudere foeten, bij pasgeborenen en bij individuën met thyreo-aplasie als in de gevallen van Getzowa bij cretins en idioten, heeft men holten gevonden, bekleed met plat cubisch of trilhaar-epitheel, soms ook wel met meerlagig plat epitheel, terwijl men tevens soliede celgroepjes en klierbuisjes heeft aangetroffen. Al deze celformaties, welke in wisselende hoeveelheid en combinatie kunnen voorkomen, waren in de omgeving van de bovenste epitheellichaampjes gelegen. De oorsprongsplaatsen van de „Glandula postbranchialis” en van de glandulae parathyreoideae superiores liggen immers dicht bijeen en zij schijnen ook bij hun latere avonturen steeds in elkaars nabijheid te blijven.

Laten we thans, na deze noodzakelijke uitweiding over de ultimobranchiale lichamen, tot onze eigenaardige celhoopjes terugkeeren. De bovenste bijschildkliertjes liggen aan de dorsale zijde van de schildklierkwabben, ongeveer ter hoogte van de grens tusschen het bovenste en middelste derde deel. Op dezelfde hoogte nu, maar in de schildklierkwabben, bevinden zich ook de eigenaardige celhoopjes. Daarom ligt dan ook de veronderstelling voor de hand, of zij misschien eveneens afkomstig zouden kunnen zijn uit den wand van den vierden of vijfden kieuwboog, ja, of zij misschien zelfs iets te maken zouden hebben met resten van de ultimobranchiale lichamen. Juist hun stereotype ligging maakt een dergelijk vermoeden wel zeer aanlokkelijk.

Al liggen niet alle celhoopjes precies op de zelfde plaats, daarom behoeft men deze veronderstelling nog niet van de hand te wijzen, want het is immers bekend, dat er een sterke variabiliteit in aantal en ligging óók van de bijschildkliertjes bestaat (Herrheimer³⁾). Ook Hintzsch⁴⁾ heeft hier kort geleden nog eens de aandacht op gevestigd. Zijn afbeelding van de variaties in de ligging der bovenste epitheellichaampjes, welke hier is gereproduceerd, komt vrijwel geheel overeen met het schema, waarop de in de schildklier gelegen celhoopjes zijn geprojecteerd (afb. 26a en 26b). Bovendien is boven reeds opgemerkt, dat de celhoopjes zich niet alleen in het centrum van de kwabben bevinden, maar dikwijls ook dorsaalwaarts daarvan, dus nog meer in de nabijheid van de bovenste bijschild-

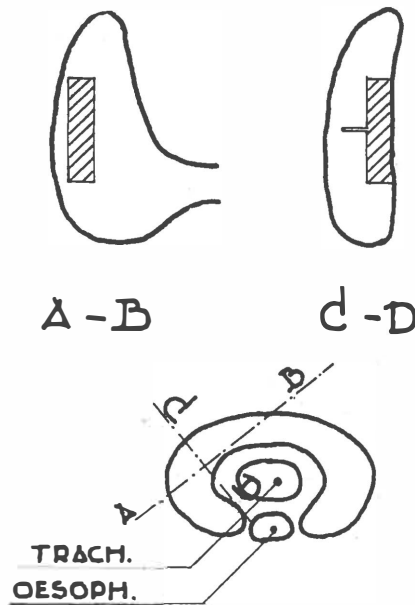
¹⁾ C. r. de la Soc. de Biologie de Paris, 1899—853. ²⁾ Handbuch der Missbildungen des Menschen und der Tiere (Schwalbe—Gruber), Teil III, XV. Lieferung, 3. Abt., pag. 668. ³⁾ Handbuch Henke-Lubarsch, VIII—553. ⁴⁾ Anat. Anzeiger, 84—18 (1937).



Afb. 26a. Variaties in de ligging der bovenste bijschildkliertjes (naar Hintzsche).

kliertjes. Al zal men moeten toegeven, dat verschillende eigenschappen, welke aan de eigenaardige celhoopjes zijn gevonden, min of meer vóór de opvatting pleiten, dat zij iets te maken zouden hebben met den lateralen schildkliaeraanleg, of meer in het algemeen gezegd: van branchiogenen aard zouden kunnen zijn, toch kan men niet ontkennen, dat het bewijs van hun samenhang nog niet is geleverd.

Hun bouw verschilt echter met de beschrijving, welke G e t z o-



Afb. 26b. Schema van de ligplaatsen der „eigenaardige celhoopjes”, met situatietekening van de ligging der vlakken, waarop zij zijn geprojecteerd.

wa van ultimobranchiale celformaties in de schildklier — persisteerende ultimobranchiale lichamen — heeft gegeven.

De kanaaltjes, welke zij aantreft, hebben een bekleeding met één- of tweelagig cubisch- of cylinder-epitheel; soms vindt zij ook trilhaar- of zeer plat epitheel. In de bovenbeschreven holten, welke in nauw verband met de celhoopen liggen, is echter een bekleeding met vier lagen platte epitheelcellen. Ook de soliede celgroepjes van de „*Glandula postbranchialis*” — door Getzowa het „klein-alveolaire weefsel” genoemd — komen niet geheel met den bouw van onze celhoopen overeen. De cellen hieruit hebben namelijk gekorrelt protoplasma en liggen vaak door wijde spleten van elkaar gescheiden. Beide hebben zij echter gemeen, dat de kernen dichter opeen liggen, soms ovaal zijn en grootere afmetingen hebben dan die van het schildklier-epitheel.

Men vergeete echter niet, dat de beschrijvingen van deze resten der ultimobranchiale lichamen gewoonlijk betrekking hebben op gevallen, waarin zware misvormingen of andere ziekelijke veranderingen in het gebied van de schildklier aanwezig waren, zoodat het zeer wel mogelijk is, dat dientengevolge veranderingen in den bouw van de celhoopen zijn opgetreden. Sommige auteurs spreken zelfs van een „cysteuze degeneratie” van de ultimobranchiale lichamen, welke zou optreden, wanneer de versmelting met den medialen aanleg uitblijft. In onze gevallen konden daarentegen juist géén ziekelijke veranderingen in de celhoopen of in het omgevende schildklierweefsel worden aangetoond. Slechts in het ééne, boven reeds genoemde geval, dat door Getzowa beschreven is, werd het ultimobranchiale lichaam in de normale schildklier van een neonata gevonden; ook hier verkeerde het echter eveneens in een degeneratieve toestand, zoodat vergelijkingen met onze celhoopen toch niet wel mogelijk zijn.

In zeer nauw contact met deze celformaties van ultimobranchialen oorsprong liggen evenwel celhoopen, die Getzowa als bijschildklierweefsel heeft opgevat, en die door Michaud eveneens als zoodanig zijn beschreven. Deze celhoopen van Michaud zijn echter ongetwijfeld identiek aan die, welke te Brussel en te Groningen zijn aangetroffen. Hierin vind ik een zeer belangrijken steun voor mijn vermoeden, dat reeds op zuiver topographische gronden werd uitgesproken: namelijk, dat deze celhoopen van branchiogenen aard zouden zijn. Nu echter geen der latere onderzoekers deze celformaties als bijschildklierweefsel opvat, ligt het voor de hand de veronderstelling te maken, dat deze celhoopen eveneens tot de zogenaamde „*Glandula postbranchialis*” behooren.

Het verschil tusschen de opvatting van Getzowa en Michaud met de mijne komt dus alleen hierop neer, dat zij meenen met bijschildklierweefsel te doen te hebben, terwijl ik van meening ben, dat de celhoopen uit ongedifferentieerd epitheel bestaan. Over de herkomst van deze cellen uit den wand van den vierden (of

vijfden) kieuwboog zijn wij het — zij het ook op verschillende gronden — wel eens.

Deze celhoopen nu zijn door Ribbert bij het maken van seriecoupes in een aanzienlijk aantal der onderzochte gevallen gevonden, terwijl het wel vast staat, dat zij in mijn materiaal eveneens veel vaker te vinden moeten zijn, dan zij toevallig zijn aangetroffen. De hypothese, dat deze celhoopen veelvuldig in de schildklier voorkomen, ja, misschien wel een normaal bestanddeel van dit orgaan vormen, lijkt mij dan ook wel te verdedigen. Alvorens deze hypothese echter als zekerheid mag worden aanvaard, zullen nog uitgebreide onderzoekingen over hun aard en afkomst noodzakelijk zijn.

Blijkbaar verschillen de celhoopjes zóó sterk van het schildklierweefsel, dat zij bij ziekten van dit laatste orgaan — met name bij atrophie of degeneratie — niet mede te gronde gaan, evenmin als bijvoorbeeld de glandulae parathyreoideae in dergelijke gevallen. Ook Getzowa heeft dit uitdrukkelijk bij haar beschrijvingen der vondsten in de schildklieren van cretins vermeld. Dat ik in de zieke schildklier van een vrouw met myxoedeem deze celhoopjes heb aangetroffen, (blz. 74) is dus allerminst een reden om ze als metaplastisch veranderd klierepitheel te beschouwen.

De opvatting, dat de celhoopen van branchiogenen aard zouden zijn, wordt, hoewel zonder ander bewijs dan de morphologische overeenkomst met de ultimobranchiale lichamen van Getzowa, eveneens verdedigd door Meeker¹⁾. Zij heeft ze namelijk waargenomen bij een geval van struma van Riedel. Hoewel deze celhoopjes volgens haar afbeeldingen geheel overeenkomen met degene, die ik heb aangetroffen, meent zij, — dit in tegenstelling met Michaud — dat deze celhoopjes aan die uit de „Glandula postbranchialis” van Getzowa gelijk zouden zijn.

Hoewel het door de groote verschillen in afkomst der branchiogene organen, die bij verschillende diersoorten worden aangetroffen, zeer gevaarlijk is om vergelijkingen met den toestand bij den mensch te maken, wil ik hier toch nog tenslotte een in Januari 1937 verschenen artikel van Godwin²⁾ bespreken, daar het van groot belang kan zijn voor ons inzicht in den aard der celhoopjes. Deze onderzoeker meent namelijk aangetoond te hebben, dat de ultimobranchiale lichamen bij honden niet zouden degenereren en vervolgens tijdens de foetale ontwikkeling spoorloos zouden verdwijnen, maar dat zij herkenbaar zouden blijven om tenslotte in de schildklier, na de geboorte der dieren, eigenaardige groepjes van protoplasmarijke cellen te vormen, welke niet in folliculair verband liggen, al vindt men er op verscheidene plaatsen beelden in, die op vorming van follikels wijzen. In hoofdzaak treft hij deze cellen, die tusschen de follikels verspreid liggen, vooral in de mediale ge-

¹⁾ Am. J. of Pathology, 1—58 (1925). ²⁾ Am. J. of Anatomy, 60—299 (1937).

deelten van de toppen der kwabben aan, maar ook komen ze wel diffuus in de klier verspreid voor, terwijl ze in sommige gedeelten van het orgaan geheel ontbreken. Het zijn blijkbaar de cellen, welke door Z e c h e l¹⁾ „macrothyreocyten” worden genoemd en welke eveneens door N o n i d e z²⁾, die er den naam „parafolliculaire cellen” aan heeft gegeven, in de laatste jaren in de schildklieren van honden en konijnen uitvoerig zijn bestudeerd. Over hun functie en beteekenis is men het nog allerm minst eens. Z e c h e l meent deze cellen in geringe hoeveelheid ook in menselijke schildklieren gevonden te hebben, maar noch hier, noch bij den hond komen zij in bouw met onze celhoopjes overeen. Merkwaardig is het, dat G o d w i n deze eigenaardige cellen slechts met moeite bij pasgeboren honden heeft kunnen aantonen, maar dat hij wel heeft vastgesteld, dat zij in hoeveelheid toenemen, wanneer het dier ouder wordt. Hij treft ze dan aan op de plaats, waar vroeger de ultimobranchiale lichamen zich met den medialen aanleg van de schildklierkwabben zouden hebben vereenigd. De hoeveelheid van deze cellen kan echter in klieren van verschillende honden, ja, zelfs in de twee kwabben van hetzelfde orgaan, aanzienlijk verschillen. Ook komt het voor, dat zij geheel ontbreken. G o d w i n kan dit niet anders verklaren, dan door aan te nemen, dat er schildklierweefsel uit ontstaan zou zijn.

Hoewel deze celformaties van G o d w i n aanzienlijke verschillen in bouw toonen met onze celhoopjes, komen zij in andere eigenschappen daarmee toch wel overeen. Beide hebben gemeen, dat zij als celbalkjes van ongedifferentieerd weefsel tusschen de schildklierfollikels liggen en zich bij voorkeur op een bepaalde plaats in een der kwabben ophoopen. Daar ik mij bewust ben van de boven reeds vermelde gevaren, welke verbonden zijn aan het maken van vergelijkingen tusschen de branchiogene organen bij mensch en dier, wil ik de parallel niet verder doortrekken. Een conclusie over den aard van onze celhoopen mag men uit het onderzoek van G o d w i n dan ook niet maken, al zijn er treffende punten van overeenkomst.

S a m e n v a t t i n g.

Vatten wij het bovenstaande nog eens kort samen, dan dient vooropgesteld te worden, dat het niet mogelijk is, een geheel bevredigende verklaring van de afkomst en den aard der eigenaardige celhoopjes te geven.

¹⁾ Zie litteratuurlijst. ²⁾ Anat. Record, 56—131 (1933).

Michaud¹⁾ heeft gemeend, dat zij identiek zouden zijn met de door Getzowa²⁾ beschreven celhoopen, welke door deze gehouden zijn voor „versprongen” gedeelten van bijschildkliertjes. Hun bouw verschilt evenwel zoo sterk van dien der glandulae parathyreoideae, dat men ze onmogelijk van deze orgaantjes kan afleiden. Misschien heeft Kloepfel³⁾ de zelfde celformaties gezien; ze zouden dan volgens hem uit plaveiselepitheel bestaan. Volgens onze eigen opvatting bestaan de celhoopjes uit ongedifferentieerd epitheel.

Zij zijn door Ribbert⁴⁾ beschouwd als uitgeschakelde embryonale kiemen, welke op lateren leeftijd in gezwollen zouden kunnen overgaan. Het bewijs heeft hij hiervoor echter geenszins geleverd, en ook Michaud heeft deze veronderstelling reeds eerder verworpen.

Bastienie⁵⁾ neemt daarentegen aan, dat het epitheelcellen van de schildklier zelf zouden zijn, welke onder invloed van degeneratie of van chronische ontsteking metaplastische veranderingen hebben ondergaan.

Al deze opvattingen kunnen echter niet verklaren, waarom deze celhoopjes in het middelste deel van de kwabben voorkomen, dicht bij de bovenste bijschildkliertjes, de zelfde plaats dus, waar ze ook door Getzowa en Ribbert zijn aangetroffen.

Daar het weefsel sterk van het epitheel der schildklier verschilt en daar er geen duidelijke overgangen tusschen beide zijn aangetroffen, mag men waarschijnlijk wel aannemen, dat de celhoopjes uit weefsel bestaan, hetwelk aan het orgaan vreemd is. Het wordt reeds bij kinderen aangetroffen en het is zeer wel mogelijk, dat het ook reeds vóór de geboorte aanwezig is. Hierop wijst eveneens het ongedifferentieerde karakter der cellen.

Daar zij steeds in de nabijheid van de bovenste bijschildkliertjes liggen is zeker het vermoeden gewettigd, dat zij eveneens uit den wand van den vierden (of vijfden) kieuwboog afkomstig zijn.

Een steun voor de opvatting, dat zij van branchiogenen aard zouden zijn, wordt gevonden in de beschrijving, welke Getzowa van deze celhoopen heeft gegeven. Hoewel zij ze heeft opgevat als bijschildklierweefsel, heeft zij ze dikwijls aangetroffen in nauw contact met andere celformaties, die van de ultimobrachiale lichamen afkomstig zouden zijn. Dat de celhoopjes werkelijk uit bijschildklierweefsel zouden bestaan, is om bovengenoemde redenen wel zeer onwaarschijnlijk. Veel meer ligt de veronderstelling voor de hand, dat zij eveneens tot de ultimobrachiale lichamen behooren, hoewel toegegeven moet worden, dat er een aantal verschillen in bouw tusschen deze twee soorten van weefsel bestaan. Daar de celhoopen

¹⁾ Virchows Archiv, 191—63 (1908). ²⁾ Virchows Archiv, 188 en 205. ³⁾ Ziegler's Beiträge, 49—579 (1910). ⁴⁾ Frankfurter Z. f. Pathologie, 18—55 (1916).

⁵⁾ Arch. intern. de méd. exp., XII—1 (1937).

in seriecoupes zeer dikwijls worden aangetroffen, lijkt het mij waarschijnlijk, dat we hier te maken hebben met een regelmatig in de schildklier voorkomende celformatie, die evenwel niet uit schildklierweefsel bestaat, en die niet deelneemt aan ziekelijke veranderingen van dit orgaan.

Om meerdere gegevens over de eigenaardige celhoopjes te verkrijgen zal nader onderzoek moeten worden ingesteld, zoowel in de schildklieren van volwassenen en kinderen als in die van embryonen. Mogelijk kunnen de topographische verhoudingen tot de bovenste bijschildkliertjes of tot andere branchiogene organen, zoowel voor als na de geboorte, nader licht brengen in dit moeilijke vraagstuk.

Moge deze bijdrage voor anderen een aansporing zijn om hernieuwde aandacht aan deze celgroepjes te wijden.

HOOFDSTUK VI.

GEOGRAPHISCH-PATHOLOGISCHE ONDERZOEKINGEN.

Na in de vorige hoofdstukken een overzicht te hebben gegeven over de grootte en over de afwijkingen der schildklieren bij een 300-tal personen, die tengevolge van allerlei aandoeningen waren overleden, zou ik thans nog tot slot willen nagaan, of er misschien ook een zekere regelmaat bestaat in het vóórkomen van bepaalde schildklieraandoeningen in verband met de woonplaatsen der gestorven patiënten. Hiertoe heb ik, behalve de van secties afkomstige schildklieren, tevens 113 strumae onderzocht, welke in de Chirurgische Kliniek van het Stads-, Provinciaal- en Academisch Ziekenhuis te Groningen waren geëxstirpeerd. Professor Michaël is zoo vriendelijk geweest, mij de beschikking te willen geven over het door hem bijeengebrachte materiaal, terwijl ik tevens heb kunnen putten uit de verzamelingen van het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium. Van deze laatste groep zijn echter slechts die strumae in het onderzoek opgenomen, welke uit de Chirurgische Kliniek afkomstig waren.

Natuurlijk heeft een dergelijk geographisch-pathologisch onderzoek slechts beperkte waarde. Het materiaal zou al buitengewoon groot moeten zijn, als men daaruit gevolgtrekkingen zou willen maken over den toestand in afzonderlijke dorpen en steden. Hoogstens zal het ons inzicht kunnen geven in de frequentie van struma in vrij groote gebieden, terwijl bij het operatiemateriaal dan nog weer rekening zal moeten worden gehouden met onderlinge verschillen in dichtheid der bevolking en met den afstand van de kliniek tot de plaats van herkomst der patiënten. Bovendien is een aantal der onderzochte schildklieren en strumae afkomstig van personen, die niet steeds op dezelfde plaats hebben gewoond. Om een indruk te krijgen van de veelvuldigheid der verhuizingen heb ik de geboorteplaats van de overledenen en de woonplaats op het tijdstip van hun overlijden met elkaar vergeleken. In het algemeen blijkt men hier nogal honkvast te zijn. Wanneer er verhuizingen hebben plaats gehad, liggen geboorte- en laatste woonplaats dikwijls dicht bijeen, behalve waar het inwoners van de stad Groningen betreft. Een aantal hunner hebben steeds in deze stad gewoond; talrijk zijn echter ook degenen, die van het platteland daarheen zijn getrokken. Al spreekt het vanzelf, dat ik eigenlijk had moeten nagaan, hoe dikwijls en wanneer de overledenen en geopereerden verhuisd zijn, toch heb ik, om begrijpelijke redenen, alleen de woonplaatsen bij het overlijden of bij de operatie in aanmerking genomen.

Gaan wij nu eerst na, hoe de verdeeling is van ons materiaal

over de verschillende provinciën. De kaarten 1 en 2 geven daarvan een graphische voorstelling. Men ziet, dat de allermeele obducties of operaties betrekking hebben op patiënten, die afkomstig waren uit een ongeveer driehoekig gebied, aan de Noordzijde begrensd door de Noordzee en in het Oosten door Duitsland. Naar het Westen en het Zuiden is de uitgestrektheid van dit gebied minder scherp te bepalen; de lijn Dokkum, Drachten, Smilde, Hoogeveen, Coevorden, geeft ongeveer de grens aan, waarbinnen de meeste der onderzochte patiënten afkomstig waren. Weliswaar woonden enkele personen in gemeenten ten Zuiden en ten Westen van deze lijn, dus in het Zuidwesten van Drenthe en het midden van Friesland, maar het aantal onderzochte gevallen is daar zóó dun gezaaid, dat wij daaruit geen verdere gevolgtrekkingen mogen maken. In hoofdzaak bestaat het materiaal dus uit schildklieren van bewoners van het platteland, terwijl verder ook de stad Groningen goed is vertegenwoordigd. Uit Assen en Winschoten zijn echter veel minder patiënten afkomstig. Het is begrijpelijk, dat de ziekenhuizen te Assen, Hoogeveen en Winschoten een groot deel van de zieken uit deze oorden en hun omgeving tot zich trekken. Ook moet men rekening houden met de geringe dichtheid der bevolking in het midden van Drenthe, waardoor het feit verklaard wordt, dat uit deze streek slechts weinig schildklieren onderzocht konden worden.

Alvorens de uitkomsten van het eigen onderzoek te bespreken, wil ik eerst eenige reeds van vroeger bekende gegevens over het voorkomen en de verspreiding van krop in dit gebied vermelden: in de eerste plaats het onderzoek van Brand¹⁾ naar het voorkomen van krop bij gemobiliseerde soldaten en naar het aantal afkeuringen wegens deze aandoening voor den militairen dienst, waarbij ook de toestand in het Noorden van Nederland bestudeerd kon worden en in de tweede plaats het onderzoek, dat een commissie uit den Centralen Gezondheidsraad²⁾ speciaal in het Noorden van Groningen en in het Zuidoosten van Drenthe heeft ingesteld.

Daar deze beide onderzoeken evenwel uitsluitend betrekking hebben op soldaten en op schoolkinderen, omvatten zij slechts een klein gedeelte der bevolking en daar zij zijn gebaseerd op het al dan niet voelbaar of zichtbaar zijn van de schildklier, berusten zij dus op een geheel anderen maatstaf, dan wij thans hebben aangelegd, waarbij immers iedere schildklier van volwassenen, waarvan het gewicht 30 gram of meer bedroeg, als vergroot is gerekend. Beide onderzoeken hebben bovendien nog het nadeel, dat zij niets kunnen mededeelen over het voorkomen van schildklieraandoeningen bij vrouwen, waarbij struma immers veelvuldig voorkomt, al moet toegegeven worden, dat daartegenover het voordeel bestaat, dat zij over een groot aantal onderzochte personen loopen.

¹⁾ Vergroting der schildklier in Nederland (1917). ²⁾ Het kropvraagstuk in Nederland (1932).

Sinds het onderzoek van Brand stonden de drie Noordelijke provinciën te boek als een kropvrij gebied. Slechts de stad Groningen en enkele gemeenten in den Zuidwesthoek van Drenthe — welke laatste buiten ons onderzoeksterrein vallen — toonden bij soldaten een hooger percentage aan krop dan het gemiddelde in Nederland bedroeg.

Door het onderzoek van de commissie uit den Gezondheidsraad is er echter een bres in deze stevig gevestigde opvatting geslagen. Onder schoolkinderen uit het Zuidoosten van Drenthe werd namelijk dikwijls krop aangetroffen en ook in dorpen als Nieuwolda en Middelstum, beide in het Noorden van Groningen gelegen, vond men vrij veel kinderen met lichte vergroting der schildklier, al bleek in deze plaatsen de endemie niet zóó zwaar te zijn als in de bekende kroprijke plaatsen elders in Nederland, zooals bijvoorbeeld Utrecht en Breda. Verder zijn er nog cijfers bekend over krop bij schoolkinderen uit Leeuwarden, Steenwijk en Meppel, welke ik echter buiten bespreking zal laten, omdat deze plaatsen buiten ons eigen onderzoek vallen.

Zooals uit het volgende zal blijken, zijn mijn uitkomsten slechts gedeeltelijk in overeenstemming met die van de beide bovengenoemde onderzoekingen. Op kaart 1, die zich achter in dit boekje bevindt, is de herkomst weergegeven van alle van secties afkomstige schildklieren; voor de mannen is telkens een driehoekje, voor de vrouwen een cirkel geteekend. De schildklieren, welke minder dan 30 gram wegen, zijn zwart, die, welke 30 gram of meer wegen — de grens, waarboven wij ze, zooals in hoofdstuk III is besproken, als vergroot hebben gerekend — zijn rood aangegeven. De lichte vergrotingen van 30—50 gram ziet men als homogene roode figuurtjes, terwijl de organen van meer dan 50 gram alleen door de roode omtrekken zijn gekenmerkt. Een soortgelijke onderscheiding is ook nog gemaakt voor de schildklieren van minder dan 30 gram, welke zwart zijn weergegeven: homogene zwarte figuurtjes beteekenen, dat zij tusschen 15 en 30 gram zwaar zijn, terwijl zwarte omtrekken beduiden, dat het gewicht minder dan 15 gram bedraagt.

Gelukkig is de kaart niet zóó ingewikkeld geworden als men wellicht uit de verklaring van deze teekens zou kunnen opmaken. Eén blik is voldoende om te zien, dat de roode figuurtjes niet regelmatig over de drie provinciën zijn verdeeld, maar dat zij hoofdzakelijk opeengehoopt liggen in het Oosten van de provincie Groningen en in het Zuiden en Zuidoosten van Drenthe. In het overige gedeelte van het platteland komen zij weinig voor, behalve eenige verspreide gevallen in het midden van Friesland. Het materiaal is daar echter zóó dun gezaaid, dat men er geen conclusies uit mag trekken. Opvallend is, dat in de stad Groningen nogal veel — zij het lichte — krop voorkomt, terwijl daarentegen in de naaste omgeving vrijwel geen gevallen worden aangetroffen. Belangrijke verschillen tusschen de beide geslachten ontbreken overal geheel.

Deze geographische verdeling van de strumae is niet geheel in overeenstemming met die, welke Brand en de commissie uit den Gezondheidsraad hebben gevonden. Volgens het onderzoek van Brand zou onder de soldaten uit het Noorden van Nederland uitsluitend bij inwoners van de stad Groningen een hoogere krop-frequentie aanwezig zijn (1 : 15,7) dan het gemiddelde van het geheele land (1 : 17,6) bedraagt. Uit zijn gegevens heb ik kunnen berekenen, dat in de Groningsche veenkoloniën — een gebied, waarin volgens ons materiaal vrij veel krop voorkomt — slechts 1 op de 137 onderzochte soldaten deze ziekte zou hebben gehad, terwijl deze verhouding in een aantal gemeenten in het Noorden van Groningen en Friesland, waar volgens ons slechts zeer weinig struma wordt aangetroffen, 1 op de 69 zou bedragen, dus nog meer dan in de veenkoloniën! Weliswaar blijven beide getallen ver onder het gemiddelde van geheel Nederland (1 : 17,6), maar het verschil is toch treffend.

Wat de stad Groningen betreft, bestaat meer overeenkomst tusschen de cijfers van Brand en de mijne. Terwijl hij bij de onderzochte soldaten een frequentie van 1 : 15,7 vond, heb ik bij gestorven volwassenen een veelvuldigheid van 1 : 5,5 aangetroffen. Ook voor het Noorden van Groningen en eveneens voor het zandgebied in Drenthe, Friesland en Groningen komen onze cijfers eenigszins overeen; Brand vond daar een strumafrequentie van 1 : 89, terwijl door mij een veelvuldigheid van 1 : 15 werd vastgesteld. Neemt men in aanmerking, dat onze cijfers op geheel verschillende wijze werden verkregen, dan blijkt er — met uitzondering van de veenkoloniën — toch niet zoo heel veel verschil tusschen het resultaat van zijn onderzoek en het mijne te bestaan. Waarom de veenstreken een dergelijke uitzondering vormen, is niet geheel duidelijk. Er zijn ook nog eenige andere plaatsen, zooals Steenwijk bijvoorbeeld, waar Brand bij soldaten weinig krop heeft gevonden, terwijl de commissie uit den Gezondheidsraad deze ziekte daar bij schoolkinderen veelvuldig heeft aangetroffen. Zijn misschien de verhoudingen sinds 1916, het jaar van het onderzoek van Brand, gewijzigd? Of is wellicht de invloed van de verplaatsing der soldaten van hun woonplaats naar hun garnizoensplaats, waar zij in den mobilisatietijd al eenige jaren hadden doorgebracht, alvorens zij onderzocht werden, zeer groot geweest? Met zekerheid kan men deze vragen niet beantwoorden.

Beter stemmen de uitkomsten van ons onderzoek overeen met die, welke de struma-commissie bij schoolkinderen heeft verkregen. Volgens haar zou in het Noorden van Groningen weinig krop voorkomen, daarentegen in het Zuidoosten van Drenthe in vrij sterke mate. De resultaten van ons onderzoek naar de verdeling van de woonplaatsen van de volwassenen met struma zijn dus vrijwel in overeenstemming met de uitkomsten, welke de commissie bij schoolkinderen heeft gevonden. Het resultaat van het onderzoek naar de schildklieren van geobduceerde kinderen, dat weliswaar eveneens

hiermee overeenkomt, heeft maar betrekkelijke waarde, omdat het slechts op 85 gevallen betrekking heeft.

Wanneer wij op kaart 1 de geographische verbreiding der kropgevallen vergelijken met de grondsoortenkaart, welke als inzet in den linker benedenhoek is bijgevoegd, dan blijkt, dat het kroprijke gebied in het Oosten en in het Zuidoosten practisch geheel samenvalt met het voorkomen van hoogveen, al dan niet afgegraven. Bij de menschen, welke op zee klei en zand wonen, wordt daarentegen zeer weinig struma gevonden. Helaas beschikken wij slechts over weinig schildklieren uit het gebied, waar laagveen wordt aangetroffen, zoodat daarover geen gegevens verschaft kunnen worden. Er komen evenwel in de verschillende gebieden hier en daar ook andere formaties aan de oppervlakte voor dan die, waaruit de streek hoofdzakelijk bestaat. Aangezien fijnere details echter buiten bespreking worden gelaten, is dit voor onze geopathologische beschouwingswijze van weinig belang.

Zoo kan men dan het onderzochte gebied in drie deelen scheiden: 1° een Noordelijk gedeelte, waar slechts ongeveer 2 % der sectie-schildklieren vergroot is, dat hoofdzakelijk uit zee klei bestaat; 2° een Zuidelijk deel, het Oosten van Friesland en het Noorden en midden van Drenthe omvattend, waar de veelvuldigheid der vergrootte schildklieren 7 % bedraagt en dat hoofdzakelijk uit zandgrond is samengesteld; 3° een Oostelijk gedeelte, bestaande uit het Oosten van Groningen en het Zuiden en Zuidoosten van Drenthe, waar krop veelvuldig voorkomt en dat uit hoogveen bestaat. Bij de obducties van personen, die uit het laatstgenoemde gebied afkomstig waren, hebben wij in niet minder dan 25 % der gevallen een vergroting van de schildklier gevonden. Meestal hadden wij weliswaar slechts met een geringe vergroting te doen, maar er waren toch ook verscheidene organen bij, welke meer dan 50 gram wogen. Het feit, dat dit practisch nergens elders het geval was, moet als zeer merkwaardig worden beschouwd. Het is jammer, dat wij niet in de gelegenheid zijn geweest om na te gaan, of ook bij de bewoners van de kleine hoogveengebieden, in de omgeving van Smilde, en ten Noordoosten van Drachten, grootere schildklieren worden aangetroffen dan bij degenen, die op de omliggende zandgronden wonen.

In tabel 7 wordt een samenstelling gegeven van alles, wat thans over het voorkomen van krop in het Noordoosten van Nederland bekend is, terwijl tevens enkele cijfers uit kroprijke plaatsen in andere deelen van het land ter vergelijking zijn bijgevoegd.

De vraag doet zich nu voor, hoe men de verschillen in de frequentie der schildkliervergroting in zoo'n betrekkelijk klein gebied zou kunnen verklaren. Het zou wel wat veel gevegd zijn, ons materiaal te toetsen aan de ongeveer vijftig theorieën, welke zooal in den loop der jaren zijn opgesteld om de oorzaak van deze aan-

Gebied	Struma % cadavers van volwas- senen	Strumafrequentie bij gemobiliseerde soldaten in 1916	Strumafrequentie bij schoolkinderen in 1927—1930	♂	♀	Jodiumgehalten van bodem, enkele voedingsmiddelen en drinkwater
Klei	± 2% (1 : 50)	1 : 70 (Leeuwarden 1 : 34) (Winschoten 1 : 148)	Middelstum Nieuwolda (Leeuwarden)	6 % 2 % (21 %)	10 % 15 % (49 %)	Bodem (ondergrond): 4530 - 15860(!) γ/K.G. droge stof. put- en pompwater: 11,5 - 174 γ/L. oppervlakte water: 44,8 - 174 γ/L. regenwater: 2,5 - 11,2 γ/L. pomp zuivelfabriek: Bedum: 360 γ/L(!) Holwierde: 154,0 γ/L. Grijpskerk: 11,4 en 17,1 γ/L. Ezinge: 2,7 γ/L(!) Waterleiding: Leeuwarden: 11,0 γ/L. Winschoten: 7,1 γ/L. Aardappels (gemiddeld): 100 γ/K.G. droge stof. Snijboonen (gemiddeld): 120 γ/K.G. droge stof. Melk: 85 γ/L.
Zand	± 7% (1 : 15)	Stad Assen 1 : 60 platteland 1 : 89	Omgeving Nieuw-Amsterdam Omgeving Emmen Omgeving Valthe (scholen liggen zoowel in zand- als in hoog- veengebied).	21 % 14 % 4 %	23 % 21 % 6 %	Bodem (ondergrond): 1670 - 6250 γ/K.G. droge stof. Waterleiding Assen: 2,8 γ/L. Melk uit dorpen rondom Assen: 30 γ/L. Aardappelen uit dorpen rondom Assen: 160 γ/L. Nieuw-Amsterdam, put- en pompwater: 2,3 - 5,7 γ/L. Valthermond, put- en pompwater: 2,4 - 5,2 γ/L. Waterleiding: Coevorden: 1,1 γ/L. Hoogeveen: 3,6 γ/L.
Hoogveen	± 25% (1 : 4)	1 : 137				
Stad Groningen	± 18% (1 : 5,5)	1 : 15,7				Waterleiding: 3,3 en 9,4 γ/L.
Enkele andere plaatsen en gebieden ter vergelijking		Breda 1 : 7,3 Utrecht 1 : 9,9 Meppel 1 : 10,5 Steenwijk 1 : 41 (bij benadering) Rivierkleigebied van midden Nederland 1 : 9,9 Nederland 1 : 17,6 gemiddeld	Breda Utrecht Meppel Steenwijk	44 % 59 % 28 % 40 %	60 % 73 % 46 % 57 %	Waterleiding: 1,7 γ/L. zandbodem rondom stad 1160 - 3410 γ/K.G. droge stof. Waterleiding: 2,2 γ/L. Waterleiding: 1,1 γ/L. Waterleiding: 1,1 γ/L. Rivierkleigebied: bodem (ondergrond): 560 - 4050 γ/K.G. droge stof. put- en pompwater: 1,5 - 21,7 γ/L. oppervlakte water: 2,8 - 7,3 γ/L. regenwater: 1,8 - 5,6 γ/L. aardappels (gemiddeld): 69 γ/K.G. droge stof. snijboonen (gemiddeld): 104 γ/K.G. droge stof. melk: 23 γ/L.

TABEL 7.

doening op te sporen. Daar eenige jaren geleden de Josselinde Jong¹⁾ en de commissie uit den Gezondheidsraad²⁾ een uitvoerig overzicht van het geheele probleem hebben gegeven, meen ik hier kort te kunnen zijn. In het middelpunt der belangstelling staan tegenwoordig wel de zoogenaamde „jodium-deficiëntietheorie” en de opvatting, dat krop veroorzaakt zou worden, hetzij door een infectie, hetzij door een onvolwaardige of giftige voeding. Bij dezen laatstgenoemden factor wordt dan verder weer verschillende waarde gehecht aan den invloed van jodium. Dank zij het fraaie en uitgebreide onderzoek van de commissie uit den Gezondheidsraad is wel zeer aannemelijk gemaakt, dat in ons land weliswaar zeer dikwijls een lage krop-frequentie tezamen wordt aangetroffen met een hoogen dagelijkschen toevoer van jodium, maar dat, omgekeerd, een geringe toevoer van jodium nog niet noodzakelijk het ontstaan van een kropendemie tengevolge behoeft te hebben.

Ook bij proeven op dieren heeft men den invloed van jodium op de grootte der schildklier kunnen bestudeeren. Maas³⁾, die bij honden door toediening van een onvolwaardig diët struma kon verwekken, gepaard gaande met stoornissen van den groei en met verkrommingen der beenderen, is er in geslaagd om door toevoeging van een kleine hoeveelheid jodium het optreden der vergrooing van de schildklier te verhinderen. Van den Belt⁴⁾ heeft evenwel bij ratten kunnen aantonen, dat een voeding, waardoor de dieren krop kregen, een normale hoeveelheid jodium mocht bevatten. Mac Carrison⁵⁾, die overtuigd is, dat krop zoowel bij proefdieren als bij menschen door infecties of door invloed van verontreiniging kan ontstaan, beweert, een vergrooing van de schildklier bij ratten te hebben verkregen — door hem „lymphadenoid goiter” genoemd — onafhankelijk van het jodiumgehalte van het diët. Noch Köster,⁶⁾ noch van Essen⁷⁾ hebben echter deze proeven van Mac Carrison kunnen bevestigen. Uit de tegenstrijdige uitkomsten van de proefondervindelijke onderzoekingen over krop blijkt wel, dat de aetiologische factoren nog niet goed bekend zijn. Hoewel aan den eenen kant het bewijs, dat krop uitsluitend door gebrek aan jodium zou kunnen ontstaan, geenszins is geleverd, kan men toch aan den anderen kant niet ontkennen, dat dit element bij de prophylaxis van de schildkliervergrooing een belangrijke rol speelt.

Het ligt dus voor de hand, dat wij moeten trachten na te gaan, of er misschien ook onder de bewoners van het gebied, waaruit ons materiaal afkomstig is, locale verschillen bestaan in den dagelijkschen toevoer van jodium. Gelukkig beschikken wij, dank zij het

¹⁾ Geneesk. bladen uit kliniek en lab., 26—87 (1928). ²⁾ Het kropvraagstuk in Nederland (1932). ³⁾ Acad. proefschrift, Leiden (1933). ⁴⁾ Acad. proefschrift, Amsterdam (1935). ⁵⁾ Bericht 1e Kropfkonferenz (1927). ⁶⁾ Acad. proefschrift, Utrecht (1929). ⁷⁾ Acad. proefschrift, Utrecht (1932).

onderzoek dat de reeds meermalen genoemde commissie uit den Gezondheidsraad in het Noorden van Groningen heeft ingesteld, over uitgebreide gegevens, welke althans op een gedeelte van de door ons onderzochte landstreek betrekking hebben. Bij de vergelijking van den toestand in een zeekleigebied, waar weinig krop voorkomt, met dien in een rivierkleigebied in het centrum van het land, waar deze ziekte frequent is, heeft deze commissie kunnen aantoonen, dat de voornaamste oorzaak van het verschil in den toevoer van jodium niet in de vaste bestanddeelen van het voedsel te zoeken is, maar in de gebruikte hoeveelheid water, die in spijszen en dranken per hoofd en per dag op ongeveer $1\frac{1}{2}$ liter wordt geschat.

Het is nu gebleken, dat het water in Noord-Groningen méér jodium bevat dan dat in het rivierengebied. De landbouwproducten toonen ook wel eenige verschillen, maar deze zijn geringer, zoodat we onze aandacht hoofdzakelijk tot het water mogen beperken. Uit het verslag der commissie, waarin men de resultaten kan aantreffen van talrijke jodiumbepalingen in allerlei stoffen, wil ik enkele cijfers aanhalen. De totale hoeveelheid jodium, welke een volwassene per dag in het Noorden van Groningen opneemt, schat de commissie op gemiddeld 112 γ , waarvan 69 γ uit het water afkomstig zijn en 43 γ uit vaste stoffen. Het jodiumgehalte in het oppervlakte-water schommelt tusschen 44,8 γ en 174 γ per liter en in pomp- en putwater tusschen 11,5 γ en 174 γ . Regenwater, dat in die streek eveneens veel gebruikt wordt, daar pompen en putten dikwijls brak water leveren, is daarentegen armer aan jodium: namelijk 2,5 γ – 11,2 γ per liter. In enkele putten uit de Oost-Drentsche veenstreek, waar onder de schoolkinderen nogal wat struma voorkomt, heeft het water slechts een jodiumgehalte van 2 – 5 γ per liter, hetgeen ongeveer even laag is als dat van leidingwater uit kropstreken of als dat van regenwater. Wanneer men de totale hoeveelheid water, die een volwassene per dag gebruikt, op $1\frac{1}{2}$ liter schat, zou dus in het Oost-Drentsche veengebied per hoofd en per dag niet meer dan hoogstens 50 γ jodium beschikbaar zijn. Daarvan zouden dan 43 γ uit het voedsel afkomstig kunnen zijn en 7 γ uit het water. Ongetwijfeld is deze schatting evenwel aan den hoogen kant, omdat de producten van landbouw en veeteelt in de Noord-Groningsche klei-streek vermoedelijk méér jodium bevatten dan die in het hoogveen van Oost-Drenthe.

De stad Groningen neemt, zoowel wat de frequentie van krop als de voorziening van water betreft een afzonderlijke plaats in. Van de beide waterleidingen levert de eene (de Punt) gemiddeld 3,3 γ jodium, de andere (Haren) 9,4 γ jodium per liter.

De commissie uit den Gezondheidsraad is tot de slotsom gekomen, dat een dagelijksche toevoer van 120 γ jodium noodig zou zijn om het optreden van struma bij een volwassene te verhinderen. In het Noorden van de provincie Groningen wordt deze grens wel

ongeveer bereikt of zelfs min of meer overschreden. Barendrecht, dat volgens de commissie vrij van krop is, spant wel de kroon in Nederland, maar de inwoners consumeeren daar dan ook gemiddeld 270 γ jodium per dag! In de stad Groningen en natuurlijk ook in het Drentsche veen blijft de dagelijksche toevoer ver beneden 120 γ jodium. Als men veronderstelt, dat er uitsluitend landbouw- en vee-teeltproducten uit het Noorden van de provincie worden gebruikt, krijgt een volwassen inwoner van de stad Groningen hoogstens ongeveer 57 γ jodium per dag. Blijkbaar is deze hoeveelheid, waarvan 43 γ uit het vaste voedsel en 14 γ uit het water afkomstig zijn, niet voldoende om het optreden van lichte vergrooingen der schildklier te verhinderen. Het spreekt vanzelf, dat in de stad Groningen wellicht ook nog andere factoren, behalve het lage jodiumgehalte van het drinkwater, aansprakelijk zouden kunnen zijn voor het ontstaan der schildkliervergrooing. Zoo is bijvoorbeeld het kalkgehalte in het drinkwater vrij hoog en het is zeer zeker een bekend feit, dat een kalkrijk diët het optreden van krop kan bevorderen (van den Belt¹⁾, Tana²⁾). Aangezien hierover echter nog weinig met zekerheid bekend is, zullen deze factoren verder buiten beschouwing worden gelaten.

Hoe nauwkeurig de onderzoeken van de commissie uit den Gezondheidsraad ook zijn verricht, toch zal men er geen al te groote waarde aan kunnen hechten, als men bedenkt, hoe moeilijk de vereischte jodiumbepalingen worden verkregen. Dientengevolge zijn de cijfers doorgaans uit een vrij klein aantal bepalingen berekend. Ditzelfde geldt nog in sterkere mate voor de bepalingen van de jodiumuitscheiding in de urine. Steeds zal men zich met een globalen indruk moeten tevreden stellen.

Na het rapport der commissie is nog een proefschrift verschenen van Nolst Trénité,³⁾ die in het Gooi — Muiden, Muiderberg, Nigtevecht, Weesp en Weesperkarspel — eveneens heeft kunnen aantonen, dat daar onder schoolkinderen vrij veel krop voorkomt, terwijl het drinkwater weinig jodium bevat. Verder heeft Reith⁴⁾ kortgeleden een overzicht gepubliceerd van de nieuwe litteratuur over de prophylaxis van de krop. Al verwacht men in het algemeen, dat men op den duur veel zal kunnen bereiken door het toedienen van kleine doses jodium, toch moet toegegeven worden, dat het tot dusver nog niet gelukt is, om een endemie geheel tot verdwijnen te brengen.

Het ligt voor de hand te veronderstellen, dat de verschillen in het jodiumgehalte met de herkomst van het water samenhangen en deze staat weer in nauw verband met de geologische gesteldheid van den bodem. Ook hiervan kan men uitvoerige gegevens in het

¹⁾ Acad. proefschrift, Amsterdam (1935). ²⁾ Zieglers Beiträge, 73—415 (1925).

³⁾ Acad. proefschrift, Utrecht (1935). ⁴⁾ Ned. Tijdschr. v. Gen., 80—5665 (1936).

verslag der commissie uit den Gezondheidsraad vinden. Aangezien in het door ons onderzochte gebied het kroprijke gedeelte bijna geheel uit al dan niet afgegraven hoogveen bestaat, terwijl het kroparme gedeelte uit klei- of zandgrond is samengesteld, ligt de vraag natuurlijk voor de hand, hoe al deze grondsoorten zich gevormd hebben. Dr. phil. Ph. H. Kuenen is zoo vriendelijk geweest mij hierover te willen inlichten. Daar de klei grootendeels in historische tijden door aanslibbing uit de Noordzee is ontstaan en daar zeewater veel jodium bevat, spreekt het wel vanzelf, dat de bodem en het water in het kleigebied eveneens een hoog gehalte aan deze stof zullen bevatten. Weliswaar wordt het jodium geregeld door regenwater uitgeloozd, maar anderzijds komt in slooten en plassen in dit gebied dikwijls brak water voor, doordat — met name in Friesland — tot voor korten tijd geregeld zeewater werd binnengelaten, teneinde de grondwaterspiegel op peil te houden.

Geheel anders is de vorming van de zandgronden. Voor een deel zijn zij tijdens het diluvium ontstaan, toen veel zand en puin met het smeltwater van de gletschers door de rivieren werd meegevoerd en afgezet. Een ander deel is in Rijn- en Maasdelta aangeslibd. Al dit zand bevat weliswaar slechts een kleine hoeveelheid jodium, maar het grondwater — hoofdzakelijk jodiumarm regenwater — kan zich hierin gemakkelijk verplaatsen, zoodat de mogelijkheid bestaat, dat er zouten in oplossen en dat het dus tevens rijker wordt aan jodium.

Weer andere factoren zijn van invloed geweest bij de vorming van laag- en hoogveen. Het eerste is ontstaan door het volgroeien van plassen, in het algemeen gevormd door stagneerend water. Het tweede kwam tot stand onder zeer bijzondere omstandigheden: in kommen en laagten, waar het grondwater stagneerde en waar zeer weinig minerale zouten aanwezig waren, kon namelijk het veenmos (sphagnum) groeien, waaruit door inkoling zonder toetreden van zuurstof, hoogveen is ontstaan. Het hierin aanwezige water kan niet van elders toegevloed en moet dus jodiumarm regenwater zijn, dat door het veen als door een spons wordt vastgehouden en dat door de geringe waterverplaatsing ook jodiumarm zal blijven. De zandbodem, die na het afgraven van het hoogveen vrij komt, is in den loop der tijden door de inwerking van humuszuur uitgeloozd, zoodat hij vermoedelijk eveneens weinig jodium bevat. Het grondwater zal dus niet veel oplosbare stoffen meer kunnen opnemen. Op deze wijze kan men zich voorstellen, waarom in een hoogveengebied weinig jodium aanwezig is. Deze hypothese zou echter nog door contrôle-onderzoekingen bewezen moeten worden.

Tot voor korten tijd werd op het platteland in de provincie Groningen hoofdzakelijk put-, pomp- en regenwater als drinkwater gebruikt. Het putwater is in de veenstreek geelbruin, doordat de grondwaterspiegel daar tot in de veenlaag reikt; in de kleistreek

is het dikwijls brak. Sinds 1934 wordt in de Groningsche veenkoloniën in de drinkwaterbehoefte voorzien door leidingwater, terwijl voor een aantal gemeenten uit het Noorden van deze provincie sinds 1935 hetzelfde geldt. Dit wordt voor beide gebieden opgepompt uit de zelfde bron en bevat 4,3 γ jodium per liter *). Een eventuele invloed van dit water op het voorkomen van krop kan echter in ons materiaal uitgesloten worden geacht, daar de strumectomieën dateeren uit de jaren 1932–1936, terwijl het sectiemateriaal in de jaren 1935 en 1936 werd verzameld. Latere onderzoekingen zullen moeten uitmaken of de verandering in de drinkwatervoorziening de geographische verdeling der strumae gewijzigd heeft.

Uit het bovenstaande mogen wij dus concludeeren, dat de strumafrequentie in het Noordoosten van Nederland, voorzover wij deze met onze tegenwoordige kennis reeds kunnen beoordeelen, waarschijnlijk samenhangt met de geologische verhoudingen en wel in verband met het jodiumgehalte van het water. Het is evenwel niet onmogelijk, dat hier ook nog andere invloeden in het spel zijn. Veenwater bevat immers groote hoeveelheden organische stoffen en wanneer men rekening houdt met de theorie van Mac Carrison¹⁾ en van Pighini²⁾ over het ontstaan van krop, mag men deze verontreinigingen zeker niet verwaarloozen.

Uit het voorgaande blijkt wel duidelijk, dat het Noordoosten van Nederland een prachtige gelegenheid biedt om naar de aetiologie van krop te zoeken. Dicht bijeen gelegen, maar door hun bodem sterk van elkaar afwijkende gebieden, hebben een aanzienlijk verschillende kropfrequentie. Het spreekt dus wel vanzelf, dat we hier ook over een ideaal terrein beschikken om het kropvraagstuk van geopathologisch standpunt te bestudeeren.

Nu wij in het Noordelijk kleigebied een practisch kropvrije streek hebben gevonden, kunnen wij gemakkelijk de in hoofdstuk III vastgestelde cijfers van 15–30 gram voor het gewicht van de normale schildklier aan de werkelijkheid toetsen. Hiertoe hebben wij de gemiddelde gewichten van de schildklieren van groep D – de organen zonder knobbels of andere zware afwijkingen – voor de verschillende geographische gebieden berekend. Tevens hebben wij daarbij onderscheid gemaakt tusschen de schildklieren afkomstig van overledenen van 20 tot 60 jaar en van hen, die den 60-jarigen leeftijd reeds overschreden hadden, daar immers in het verloop van den volwassen leeftijd het gewicht langzaam daalt.

Op dezelfde wijze zijn de schildklieren met knobbels, waarover in hoofdstuk IV uitvoeriger is geschreven, in tabel gebracht. De organen van personen, die dicht bij de grens tusschen twee der

*) Deze inlichtingen dank ik aan den Heer G. J. de Glee.

¹⁾ Bericht 1e en 2e Kropfkonferenz in Bern. ²⁾ Bericht 2e Kropfkonferenz, p. 404.

gebieden woonden, zijn geëlimineerd. Tabel 8 geeft een overzicht van het resultaat van deze berekeningen.

Streek	„Normale” schildklieren (groep D) van:				„Knobbelige” schildklieren (groep K) van:			
	20-60 jarigen		Ouder dan 60 jaar		20-60 jarigen		Ouder dan 60 jaar	
	aantal	ge- wicht	aantal	ge- wicht	aantal	ge- wicht	aantal	ge- wicht
Klei	21	15,7	7	(14,3)	3	—	8	(13,9)
Zand	21	19,2	19	18,7	9	(25,5)	10	20,7
Hoogveen	26	21,8	18	18	22	31,8	15	24,4
Stad Groningen . .	26	21,8	11	20,5	11	20,3	15	20

Tabel 8. Verdeeling van het sectie-materiaal over de verschillende gebieden en de gemiddelde gewichten der schildklieren in deze streken.

Het gemiddelde gewicht van de zoogenaamde normale klieren schommelt dus om de 20 gram; zelfs in het kroprijke hoogveen-gebied. De knobbelige klieren daarentegen hebben veel hogere gewichten. Daar deze in de veenstreek veelvuldiger voorkomen, ligt het voor de hand, dat hier het gemiddelde gewicht der groepen D en K tezamen hoger wordt dan elders (tabel 9).

Streek	Leeftijd	Aantal	Gewicht
Klei	20—60 jaar	24	17
	> 60 jaar	15	14,1
Zand	20—60 jaar	30	21,1
	> 60 jaar	29	19,7
Hoogveen	20—60 jaar	48	25,5
	> 60 jaar	33	20,9
Stad Groningen . .	20—60 jaar	37	21,4
	> 60 jaar	26	20

Tabel 9. Gemiddelde gewichten van een aantal schildklieren uit de verschillende gebieden.

Het kleigebied slaat steeds een laagterecord, zoowel wat betreft de gemiddelde gewichten, als wat betreft de frequentie der knobbelige klieren! Wij mogen hieruit wel concludeeren, dat het gemiddelde gewicht van een schildklier zonder knobbels van een volwassene uit een kropvrij gebied tusschen 15 en 25 gram behoort

te liggen. De grens van 30 gram, waarboven wij een schildklier als vergroot rekenen, is dus zeker niet te laag of willekeurig gekozen. Het zou ongetwijfeld nuttig zijn, als deze grens algemeen werd aanvaard. Vooral wanneer meer obductie-statistieken zullen worden gepubliceerd, is het volgen van een vaste gedragslijn gewenscht, om onderlinge vergelijkingen mogelijk te maken.

Het onderzoek der geopereerde strumae heeft een welkome contrôle geleverd op de uitkomsten van de onderzoekingen over het voorkomen van regionale verschillen in de grootte der schildklieren. Een dergelijk materiaal is natuurlijk van geselecteerde patiënten afkomstig, zoodat men het niet onmiddellijk mag vergelijken met de schildklieren, die bij secties zijn verzameld. Ook in ander opzicht is het geheel anders samengesteld. Vele strumectomieën geschieden in Groningen niet wegens belemmering van ademen of slikken, doch wegens verschijnselen, welke men onder den naam van thyreotoxicose pleegt samen te vatten. Dit symptomencomplex is van geheel anderen aard dan datgene, wat men bij den niet-toxischen krop waarneemt. Wil men een overzicht hebben van de verspreiding van de eenvoudige struma, dan zal men de patiënten met thyreotoxicose dus buiten beschouwing moeten laten. Het is evenwel lang niet steeds gemakkelijk om uit de ziektegeschiedenissen op te maken, of de mechanische druk door de vergroote schildklier, dan wel de toxische verschijnselen de voornaamste indicatie tot de operatieve behandeling hebben gevormd. Blijkbaar komt er nog al eens een combinatie van beide voor. Al spreekt het vanzelf, dat het oordeel van de klinici in aanmerking genomen moet worden, ¹⁾ toch ligt het natuurlijk meer in de lijn van ons onderzoek om een indeeling te maken naar het pathologisch-anatomische beeld van de geëxstirpeerde strumae, dan naar de ziekteverschijnselen, welke aanleiding tot de operatie zijn geweest. Ook *Bruins Slot* ²⁾ heeft in zijn proefschrift de aandacht gevestigd op het verschil in beoordeeling van het klinische beeld. Hij heeft echter de moeilijkheden, die hieruit voortvloeien, fraai opgelost, door zelf bij een groot aantal patiënten zoowel het klinische als het pathologisch-anatomische werk te verrichten.

Welke zonderlinge opvattingen sommige klinici kunnen hebben, moge het volgende tragi-komische voorbeeld toonen. De Amerikaan *Hertzler* ³⁾ raadt aan om bij alle mogelijke schildklieraandoeningen volledige strumectomie te verrichten. Niet steeds bereikt hij echter gunstig gevolg, omdat daarbij, volgens hem, ook wel eens patiënten geopereerd worden, wier klachten niet uitsluitend aan de schildklier te wijten zijn. „Often such patients are on the

¹⁾ *L. Polak Daniels en P. R. Michaël: Geneeskundige Bladen, 31e reeks (1934).* ²⁾ *Acad. proefschrift, Leiden (1932).* ³⁾ *Surgical Pathology of the thyroid gland (1936).*

threshold of the divorce court, for a total 'ectomy is no substitute for a judge and a pair of scissors." Voor de definitieve oplossing van de huiselijke moeilijkheden, die bij een bepaalde groep van strumalijders nogal eens schijnen voor te komen, is de echtscheiding dus blijkbaar een beter middel dan de strumectomie. Gelukkig is men in Nederland nog niet zóó agressief, zoodat ons onderzoek daardoor aanmerkelijk vereenvoudigd wordt.

Over het algemeen bestaat er een zeker wetmatig verband tusschen het clinische beeld en den bouw van de gereseceerde struma. Wanneer de clinicus de diagnose ziekte van Basedow, met of zonder oogafwijkingen, heeft gesteld, vindt men pathologisch-anatomisch bijna steeds een struma diffusa parenchymatosa, welke gekenmerkt is door follikels met papillair-gegroeid epitheel en met weinig colloid en verder door kleincellige infiltraten in het interstitieele weefsel. In practisch alle gevallen zijn deze patiënten vóór de operatie behandeld met een jodiumkuur volgens Plumme r, waardoor, zooals algemeen bekend is, de bouw van de parenchymateuze struma meer tot die van den colloiden vorm nadert. Echter is dan vrijwel steeds de parenchymateuze bouw op sommige plaatsen meer of minder behouden gebleven. In zes gevallen evenwel werden bij patiënten met de ziekte van Basedow heelemaal geen karakteristieke veranderingen gevonden, zoodat hun struma diffusa colloides in het geheel niet als een „struma Basedowiana" te herkennen was. Deze gevallen zijn op de kaart aangegeven met het teeken " 1) " is toegevoegd.

Omgekeerd hebben wij één maal een struma parenchymatosa gevonden, waarbij het clinische beeld, afgezien van een te frequenten pols, geen duidelijke verschijnselen van thyreotoxicose had getoond. Dit geval is op de kaart met het teeken " 2) " gemerkt.

Zooals gezegd, komen er weinig patiënten voor, die uitsluitend mechanische lasten van hun struma hebben. Meestal komt er nog wel iets bij. Nu eens hoort men van allerlei nerveuze verschijnselen, dan weer van een iets versnelden pols of van een licht verhoogde grondstofwisseling, soms ook van een tremor, zonder dat de clinicus hierin echter een reden vindt, het geval als een thyreotoxicose te bestempelen, daar de mechanische klachten op den voorgrond staan. Deze patiënten hebben òf een scherp omschreven knobbel in een overigens normaal groote schildklier, òf zij hebben een struma diffusa colloides — vooral tijdens en kort na de puberteit — òf, als zij ouder zijn, een struma dysplastica. Weliswaar wordt bij kinderen zoo nu en dan een „struma diffusa colloides macrofollicularis proliferans" aangetroffen met zulk een sterke epitheel-woekering in den vorm van schijven van Sanderson-Damberg, dat de follikels geheel volgegroeid zijn en het beeld daardoor gelijkt op een struma parenchymatosa, maar bijna steeds zijn er dan evenwel nog partijen te vinden, waaraan men den oorspronkelijken bouw kan herkennen.

De uitgebreide infiltraten, welke voor de struma Basedowiana zoo kenmerkend zijn, ontbreken hier geheel.

Bij een deel der geopereerde patiënten is alleen een knobbel uit de schildklier verwijderd of is een der beide kwabben, waarin zich een of meer knobbels bevonden, geëxstirpeerd. Onderzoekt men in het laatste geval het schildklierweefsel, dat de knobbels omgeeft, dan blijkt dit vrijwel steeds geheel normaal of hoogstens iets samengedrukt te zijn. We hebben hier dus met een ander proces te maken dan bij de echte krop, waarbij de schildklier immers in haar geheel is aangedaan. De geënucleëerde knobbels zelf zijn of adenomen of dysplasieën. Degeneratieve veranderingen zijn bij beide zeer frequent. Eenige malen is het, vooral bij een geënucleëerden knobbel, niet mogelijk geweest, met zekerheid uit te maken of hij een dysplasie dan wel een adenoom was, ondanks de toepassing van de in hoofdstuk IV genoemde onderscheidings-kenteekenen. Alle gevallen, waarbij uitsluitend knobbels uit een overigens normaal groote schildklier werden verwijderd, zijn daarom in één groep vereenigd. De meeste van hen zijn adenomen.

Voor onze geopathologische beschouwingen kunnen wij ons met onderstaande indeeling tevreden stellen, daar deze immers niet méér beoogt dan een indruk te geven van de verspreiding der verschillende afwijkingen in de schildklier, die met krop in verband staan. De gevallen der ziekte van Basedow, waarvan het verband met het kropvraagstuk nog volkomen duister is, zijn in een afzonderlijke rubriek tezamen gebracht.

1. Struma diffusa colloidica.
2. Struma dysplastica.
3. Geënucleëerde knobbels (adenomen en dysplasieën).
4. Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Het is niet steeds mogelijk, een scherpe scheiding te maken tusschen de strumae van groep 1, welke op kaart 2 met een zwart cirkeltje zijn aangegeven en die van groep 2, welke door een zwart vierkantje zijn voorgesteld, daar er herhaaldelijk overgangen voorkomen. Van groot belang is dit evenwel niet, daar beide soorten — waarvan de eerste hoofdzakelijk gedurende de puberteit en kort daarna, de laatste op ouderen leeftijd wordt aangetroffen — innig bij elkaar behooren. De combinatievormen, welke zoowel eigenschappen van groep 1 als van groep 2 toonden, zijn ingedeeld naar het meest op den voorgrond tredende kenmerk. Dezelfde gedragslijn werd gevolgd, wanneer in een struma eens een klein knobbeltje van adenomateuzen of dysplastischen aard werd aangetroffen. De Basedowschildklieren zijn op kaart 2 met roode cirkeltjes gemerkt.

Beschouwen wij nu eens de volgens deze regelen geconstrueerde kaart 2, waarop men kan aflezen hoe de verdeeling is van de verschillende soorten van struma en van de ziekte van Basedow over het Noorden en Noordoosten van Nederland, dan blijkt duidelijk,

dat de patiënten, die een strumectomie, om welke reden dan ook, hebben ondergaan, ongeveer uit het zelfde gebied afkomstig zijn als degene, die ter obductie zijn gekomen. De „echte” krop, gekenmerkt door de struma diffusa colloides en de struma dysplastica — voorgesteld door resp. homogene zwarte cirkels en vierkantjes — komt hoofdzakelijk voor in het hoogveen gebied in het Zuidoosten en het Zuiden van Drenthe. In de Groningsche veenkoloniën is de frequentie reeds minder, terwijl ze in het zand-, laagveen- en zee-kleigebied slechts uiterst gering is. Bij enkele strumae diffusae colloides uit het zand- en kleigebied blijkt de clinische indicatie morbus Basedowii te zijn geweest.

Zooals met één oogopslag te zien is, zijn de roode cirkeltjes, welke de Basedow-schildklieren aangeven, niet hier en daar op kaart 2 opgehoopt, maar algemeen gelijkmatig verspreid. Men vindt ze zoowel in het kleigebied als in de zandstreken en in het Groningsche hoogveen. Daarentegen ziet men slechts twee gevallen in de hoogveenstreken in het Zuidoosten en het Zuiden van Drenthe, waarvandaan juist opmerkelijk veel „echte” strumae komen. Het is aan de hand van ons materiaal niet met zekerheid uit te maken, of wij hier inderdaad te doen hebben met een streek, waar de ziekte van Basedow minder frequent is, dan wel, dat dit kleine aantal verklaard zou moeten worden uit de geringe dichtheid der bevolking en den grooten afstand tot de stad Groningen, factoren, die ook al in de statistiek van het sectiemateriaal, zij het in mindere mate dan hier, tot uiting zijn gekomen. Zij kunnen echter de vrij sterke kropendemie in dit gedeelte van Drenthe slechts accentueeren, daar het wel duidelijk is, dat vele operatief-behandelde lijders aan deze ziekte juist uit deze streek stammen.

Het zelfde, wat van de Basedow-strumae is gezegd, geldt voor de uit de schildklier verwijderde knobbels. Ook deze komen overal verspreid voor en ook zij zijn in het kroprijke gebied in het Zuidoosten en het Zuiden van Drenthe slechts in gering aantal vertegenwoordigd. Belangrijk is vooral, dat zij óók in de practisch kropvrije streken wel degelijk voorkomen. Daar de meeste dezer knobbels adenomen zijn, behoeft dit geen verwondering te wekken, omdat hun genese immers meer op het terrein van het vraagstuk van het ontstaan der gezwellen, dan op dat van het kropprobleem ligt, al worden zij in hun groei misschien wel door de „kropnoxe” beïnvloed. Bij studies over het voorkomen van krop in bepaalde streken, zal men het onderscheid tusschen diffuse vergrooting van het orgaan en het optreden van knobbels in een overigens normale schildklier dus steeds goed in het oog moeten houden. Dan komt ook de, op het eerste gezicht eenigszins verrassende mededeeling van Lund e, ¹⁾ die een kropendemie in Noorwegen vond onder menschen, welke in hun urine veel jodium uitscheidde, in een geheel ander

¹⁾ Bericht 2. Kropfkonferenz in Bern, pag. 585.

licht te staan. Hij vermeldt namelijk, dat bij volwassenen dikwijls palpabele knobbels werden gevonden, terwijl bij schoolkinderen de schildklier vaak diffuus vergroot was. De zelfde verhoudingen nu hebben wij in de practisch kropvrije zeekeleistrook in het Noorden van Groningen aangetroffen. Ook daar vindt men bij verscheidene schoolkinderen een palpabele schildklier en worden niet zelden bij volwassenen knobbels geëucleëerd, terwijl overal zeer veel jodium voorkomt. Misschien is de maatstaf, dat de normale schildklier van een kind in het geheel niet palpabel zou mogen zijn, wel iets overdreven.

Diffuse verspreiding van de ziekte van Basedow, naast gelocaliseerd voorkomen van krop wordt meer beschreven. Zoo onder anderen door de Josselin de Jong¹⁾ en door Aschoff in zijn materiaal uit Freiburg i. Br., wiens uitkomsten later door een onderzoek van Schneider²⁾ bevestigd zijn. Ook Sallstroem³⁾ heeft in Zweden geen duidelijk verband gevonden tusschen het voorkomen van krop en van thyreotoxicose. Daarentegen vermelden anderen weer, dat in de centra van zware krop-endemieën zeer weinig gevallen van de ziekte van Basedow zouden voorkomen. Mueller⁴⁾ bijvoorbeeld beschrijft dit voor Zwitserland, terwijl Vos en Eerland⁵⁾ in Kediri (Java) dergelijke ervaringen hebben opgedaan. Nauwkeurige cijfers zijn echter over de geographische verbreiding van de ziekte van Basedow niet bekend. Slechts Hirsch⁶⁾ heeft de frequentie van deze ziekte nagegaan in vergelijking met het totale aantal patiënten dat uit bepaalde gebieden in de kliniek werd opgenomen. Hij kwam daarbij tot de conclusie dat deze aandoening in de omgeving van Halle in Midden-Duitschland meer bij bewoners van diluviale en alluviale gronden zou voorkomen dan bij die van andere formaties. Een bevestiging van dergelijke geopathologische verhoudingen uit andere streken moet echter worden afgewacht.

Het spreekt vanzelf, dat het inzicht allerminst verhelderd wordt, wanneer men, zooals zoo dikwijls gebeurt, de frequentie van de ziekte van Basedow tracht uit te drukken in het totale aantal strumectomieën, omdat juist de absolute kropfrequentie zulke sterke plaatselijke verschillen toont. Om althans een enkele aanwijzing te geven over de frequentie in het door ons onderzochte gebied vermeld ik, dat te Groningen 25 maal een gestorven lijder aan de ziekte van Basedow is geobduceerd op een totaal aantal secties van 5000.

Vatten we het voorgaande nog eens kort samen, dan blijkt, dat in het Noordoosten van Nederland struma hoofdzakelijk voorkomt

¹⁾ Bericht 2e Kropfkonferenz in Bern, pag. 1. ²⁾ Deutsche Ztschr. f. Chirurgie, 236—391 (1932). ³⁾ Diss. med., Stockholm (1935). ⁴⁾ Bericht 2e Kropfkonferenz, pag. 221. ⁵⁾ Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië, 23—1411 (1933). ⁶⁾ Deutsches Archiv f. klin. Med., 168—331.

in het Oosten van de provincie Groningen en in het Zuidoosten en Zuiden van Drenthe. Dit gebied bestaat uit hoogveen. Bij bewoners van klei- en zandgronden komt daarentegen practisch geen struma voor.

Patiënten met knobbels in een overigens normaal groote schildklier wonen, evenals de lijders aan de ziekte van Basedow, overal verspreid.

In een der kropvrije gebieden, namelijk de zeekleistrook, komt ongetwijfeld zeer veel jodium in het drinkwater voor; de weinige gegevens, die uit de hoogveenstreek bekend zijn, wijzen erop, dat het water hier veel minder jodium bevat. Een nader en uitgebreider onderzoek naar het voorkomen van jodium in zand- en hoogveen-gebieden zal noodig zijn om met zekerheid uit te maken, of de geographische verhoudingen betreffende het voorkomen van krop bij de jodium-deficiëntie-theorie passen.

SAMENVATTING.

In de eerste 3 hoofdstukken van dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van den bouw der normale schildklier en van de veranderingen, die dit orgaan in den loop van het leven ondergaat. Het materiaal hiervoor is afkomstig van de routine-obducties in het Pathologisch Anatomisch Laboratorium te Groningen. 300 Schildklieren van volwassenen en 85 van kinderen zijn nauwkeurig macroscopisch en microscopisch onderzocht.

De verschillende opvattingen over den histologischen bouw van de normale schildklier worden besproken. Sommigen nemen aan, dat alle follikels met elkaar zouden communiceeren, anderen, dat zij afzonderlijke gesloten blaasjes zouden zijn. Ook over het voorkomen van cellen, die niet tot den wand der follikels behooren, is nog allerm minst eenstemmigheid bereikt. Het is dan ook nog geenszins mogelijk, zich een zeker oordeel over den microscopischen bouw van dit orgaan te vormen.

Aan de hand van het onderzoek van 85 kinderschildklieren wordt een overzicht gegeven van de veranderingen, welke het orgaan vanaf de geboorte tot den twintigjarigen leeftijd ondergaat. Bij pasgeborenen treft men gewoonlijk een massieve schildklier aan, zonder folliculaire bouw. Hoogstwaarschijnlijk is dit evenwel een drogbeeld, daar schildklieren, die onmiddellijk na het overlijden worden gefixeerd, wel degelijk uit blaasjes zijn samengesteld.

Het normale gewicht der schildklier van een neonatus varieert tusschen 1 en 3 gram. Algemeen worden de organen, die meer wegen, als ziekelijk vergroot beschouwd, hoewel sommigen pas bij gewichten van meer dan 6 gram van „krop” spreken. Steeds moet men bedenken, dat het schildkliergewicht bij pasgeborenen aanzienlijk kan toenemen tengevolge van sterke hyperaemie, zonder dat het parenchym daarbij vermeerderd behoeft te zijn.

Soms zijn de cellen van het follikel-epitheel opvallend groot. De beteekenis van deze groote cellen, welke ook door anderen bij kinderen zijn gevonden, is niet bekend.

Na de geboorte daalt aanvankelijk het gewicht van de schildklier, maar reeds spoedig treedt een stijging op, die tot het twintigste levensjaar voortduurt. Vanaf het vierde tot het twintigste jaar is het gewicht van het orgaan in grammen ongeveer even groot als de leeftijd van het kind jaren bedraagt.

Aan de hand van eenige voorbeelden wordt erop gewezen, dat de groeiwijze van de schildklier niet op alle leeftijden gelijk is. Vóór de puberteit geschiedt de groei hoofdzakelijk door vergroting van de reeds bestaande blaasjes. Beelden, die wijzen op vermeerdering van follikels door deeling, of door afsnoering van kleinere uit groo-

tere, worden vóór deze periode slechts uiterst zelden waargenomen.

Bij zuigelingen zijn alle cellen in den wand der follikels ongeveer gelijk, maar reeds spoedig treedt hierin differentiatie op. Kleuters, kinderen in de puberteit en volwassenen hebben dikwijls aan één zijde van de follikels zeer hoge cellen met dicht opeenliggende donkere kernen. Hoogstwaarschijnlijk heeft in dit zoogenaamde „proliferatie-epitheel” de celvermeerdering plaats, welke noodzakelijk is voor den groei der follikels.

Hoewel de blaasjes tijdens de puberteit niet meer groeien, neemt het gewicht van de schildklier toch nog iets toe. In de coupes worden in deze periode, evenals bij volwassenen, dikwijls beelden waargenomen, die wijzen op afsnoering van kleinere blaasjes uit grootere, juist op de plaatsen waar het proliferatie-epitheel ligt. De toename van het gewicht van de schildklier in de puberteit moet dus in hoofdzaak worden toegeschreven aan een vermeerdering der follikels.

Tijdens den volwassen leeftijd daalt het gewicht van de schildklier slechts langzaam, terwijl daarentegen de gemiddelde diameter der blaasjes sterk afneemt. Ook in deze periode vindt men dikwijls afsnoering van kleinere follikels uit grootere. Het lijkt alsof het kleiner worden der follikels ten deele door een vermeerdering van hun aantal wordt gecompenseerd.

De schildklier bereikt haar maximale gewicht (23,8 gram) tuschen het twintigste en dertigste levensjaar. Daarna daalt zij langzaam tot gemiddeld 18,4 gram op hoogen leeftijd. De zoogenaamde levenscurve, welke het wisselen van het gewicht op de verschillende leeftijden in beeld brengt, ligt voor Groningen op hetzelfde niveau als voor andere streken, waar weinig krop voorkomt.

De levenscurve van schildklieren uit een kroprijk gebied, welke op een hooger niveau ligt, toont soms een verheffing, zoowel in de puberteit, als dikwijls in het senium. In kroparme streken mist de curve deze verheffingen.

Teneinde het gewicht van het normale orgaan te bepalen zijn de schildklieren, onafhankelijk van hun grootte, in 3 groepen verdeeld:

1. groep D, schildklieren, waarin geen knobbels of andere afwijkingen zijn aangetroffen;
2. groep K, schildklieren met knobbels;
3. groep schildklieren, waarin afwijkingen van allerlei aard (tumormetastases, ontstekingen etc.), zijn gevonden, welke verder niet besproken worden.

De levenscurve der schildklieren van groep D ligt lager dan die van het niet gesorteerde materiaal, terwijl die van de knobbelige klieren daarentegen hooger ligt.

Daar de meeste schildklieren in groep D minder dan dertig gram wegen, wordt dit gewicht als grens aangenomen, waarboven men van „krop” zal moeten spreken. De benedengrens van het normale schildkliergewicht ligt bij twaalf tot vijftien gram.

In hoofdstuk IV worden de knobbels in de schildklier besproken, welke onder het Groningsche materiaal ongeveer even vaak schijnen voor te komen als elders in Nederland. Hoewel sommigen alle schildklierknobbels tot de gezwellen rekenen, worden ze hier in twee groepen ingedeeld:

1. de gezwellen (adenomen);
2. de „dysplasieën” („nodulaire hyperplasieën”).

De dysplasieën worden, wegens haar overeenkomst in bouw en gedeeltelijk ook in functie met normaal schildklierweefsel, niet tot de gezwellen gerekend; ze worden opgevat als foutieve, plaatselijke woekeringen, welke ontstaan onder invloed van den prikkel, die elders in het orgaan tot een normale vermeerdering van het parenchym leidt.

De dysplasieën ontwikkelen zich uit het proliferatie-epitheel, dat in sterke mate kleine follikeltjes vormt, welke eerst als een schijf in de holte van den „moederfollikel” gaan uitpuilen, totdat zij dezen tenslotte geheel opvullen. Daar deze dysplasieën niet vóór de puberteit voorkomen, wordt hierin een steun gevonden voor de opvatting, dat de vorming van nieuwe follikels ook in de normale schildklier pas van deze periode af kan plaatshebben.

De oorsprong der adenomen wordt gezocht in microscopisch kleine kiemen, die in bouw en eigenschappen geheel overeenstemmen met de grootere adenoomknobbels. Uit welke cellen deze adenoomkiemen op hun beurt ontstaan, is nog niet met zekerheid bekend.

Als toevallige vondst bij de bovenvermelde onderzoeken worden in hoofdstuk V eigenaardige celhoopjes beschreven, waarvan in de litteratuur nog slechts weinig bekend is. Zij zijn door Getzowa en door Michaud opgevat als weefsel van bijschildkliertjes, doch hun bouw is zoo geheel anders dan die van deze orgaantjes, dat hun verklaring weinig waarschijnlijk lijkt. Ribbert daarentegen heeft de celgroepen opgevat als aangeboren adenoomkiemen, terwijl Bastenie ze als metaplastisch veranderd schildklier-epitheel beschouwt. Al deze verklaringen zijn echter onbevredigend.

De celhoopjes liggen steeds in de omgeving van de bovenste bijschildkliertjes, en daarom wordt vermoed, dat zij van branchiogenen aard zouden zijn, ja, misschien wel een rest van het ultimo-branchiale lichaam. Deze hypothese vindt steun in de vondsten van Getzowa, die de celhoopjes aantrof in nauw verband met andere celgroepen, waarvan zij de branchiogene herkomst bewezen achtte.

Daar deze celhoopen ongetwijfeld dikwijls in de schildklier aanwezig zijn en het zeer onwaarschijnlijk is, dat zij van ziekelijken aard zouden zijn, wordt de veronderstelling uitgesproken, of zij niet een normaal, regelmatig voorkomend bestanddeel van dit orgaan zouden vormen.

In hoofdstuk VI tenslotte worden de uitkomsten van eenige geopathologische onderzoeken meegedeeld. Hoewel bij het voorafgaande van de stilzwijgende veronderstelling is uitgegaan, dat het materiaal uit alle deelen van het onderzochte gebied in gelijke mate afkomstig zou zijn, moet thans met nadruk de aandacht gevestigd worden op het feit, dat de vergroote schildklieren hoofdzakelijk komen uit een gebied in het Zuidoosten van de provincie Groningen en het Zuiden en Zuidoosten van Drenthe, waar de bodem grootendeels uit hoogveen bestaat. In de stad Groningen zijn eveneens vrij veel personen met lichte struma gevonden, maar de zware vormen ontbreken hier. Zoowel de bewoners van het zeeleigebied in het Noorden van Groningen en Friesland als die van de diluviale zandgronden hebben slechts zelden struma; ernstige vormen van krop zijn bij hen niet gevonden.

Het is algemeen bekend, dat de dagelijksche opname van jodium in het zeeleigebied zeer hoog is, terwijl de weinige beschikbare gegevens over het Zuidoosten van Drenthe erop wijzen, dat de bevolking hier veel minder van deze stof opneemt. Ook de inwoners van de stad Groningen krijgen per dag slechts een matige hoeveelheid jodium.

Een onderzoek naar de woonplaatsen van 113 patienten, die een strumectomie hadden ondergaan, leidde tot dezelfde resultaten. Hierbij werd onderscheid gemaakt tusschen:

1. „echte” krop: struma diffusa colloides en struma dysplastica, zonder of met geringe toxische verschijnselen;
2. geïsoleerde knobbels: adenomen en dysplasieën in schildklieren van overigens normale grootte;
3. struma Basedowiana.

Operatief behandelde lijdens aan „echte” krop zijn hoofdzakelijk afkomstig uit het Zuiden en Zuidoosten van Drenthe, dus uit het hoogveengebied.

De woonplaatsen der patiënten bij wie een knobbel werd verwijderd en van degene, die een struma Basedowiana hadden, liggen evenwel diffuus verspreid over het geheele onderzochte gebied. Bij bewoners van de stad Groningen zijn slechts weinig strumectomieën verricht, hoewel in het sectiemateriaal verscheidene lichte schildklier-vergrootingen bij hen zijn gevonden.

Het is dus noodzakelijk om bij een onderzoek naar de veelvuldigheid van struma in een bepaald gebied een onderscheid te maken tusschen de diffuse en diffuus knobbelige vergrootingen van de schildklier eenerzijds en de aanwezigheid van knobbels in een schildklier van overigens normale grootte anderzijds.

SUMMARY.

In the first three chapters of this dissertation an account is given of the structure of the normal thyroid gland and of the changes which this organ undergoes in the course of life. The material has been provided by the routine post-mortem examinations in the Pathological-Anatomical Laboratory at Groningen. 300 Thyroids of adults and 85 of children have been carefully examined macroscopically and microscopically.

The different opinions about the histological structure of the normal thyroid are discussed. Some people assume that all follicles communicate with each other, others again think that they are separate closed vesicles. As regards the existence of cells not belonging to the walls of the follicles no unanimity has been attained. So it is impossible as yet to form a positive opinion of the microscopical structure of this organ.

With reference to the examination of 85 thyroids of children an account is given of the changes this organ suffers from birth till the age of twenty. With new-born children one finds as a rule a solid thyroid gland without follicular structure. Most probably however this is a delusion, as thyroid glands fixed immediately after death are certainly composed of vesicles.

The normal weight of a new-born child's thyroid ranges from one to three grammes. Organs exceeding this weight are generally considered to be morbidly enlarged, though some people speak of „goitre” only when the thyroid weighs more than six grammes. One should always bear in mind that the weight of new-born children's thyroids may increase considerably in consequence of strong hyperaemia without the parenchyma having augmented.

Sometimes the cells of the follicular epithelium are very large. The significance of these large cells, which others have also found with children, is not known.

After birth the weight of the thyroid decreases at first but soon an increase presents itself lasting until the twentieth year of life. From the fourth until the twentieth year the weight of the organ in grammes is about the same as the child's age expressed in years.

With reference to some examples it is pointed out that the mode of growth of the thyroid is not the same in all ages. Before puberty growth takes place principally by the increase in size of the acini already in existence. Images pointing to a multiplication of follicles by division or by budding from larger acini are very rarely met with before this period. With sucklings all cells in the walls of the follicles are more or less alike, but very soon differentiation sets in. Infants, adolescents and adults often have at one side of the follicles very

tall cells with closely packed dark nuclei. Most probably it is in this so-called proliferating epithelium that the cell multiplication takes place which is necessary for the growth of the follicles.

Though the acini do not grow any more during puberty the weight of the thyroid increases somewhat. During this period, just as with adults, images are often met within the sections pointing to the forming of smaller acini out of larger ones by budding, just in those places where the proliferating epithelium lies.

Increase in weight of the thyroid gland during puberty must be principally ascribed to multiplication of follicles.

During adult life the weight of the thyroid decreases but slowly, while the average diameter of the acini diminishes greatly. In this period too one often finds formation of smaller follicles out of larger ones by budding. It seems as if the decrease in size of the follicles is partly compensated by an increase of their numbers.

The thyroid gland attains its maximum weight (23,8 grammes) between the 20th and 30th year. After that it decreases slowly to an average of 18,4 grammes in old age. The so-called curve of life, which represents the changes in weight in the different ages, lies for Groningen on the same level as the one for other localities where goitre is not often found.

The curve of life of thyroids from a district where goitre is of frequent occurrence, which lies on a higher level, sometimes shows a rise as well during puberty as in old age. In regions where goitre is rare the curve does not show these rises.

In order to ascertain the weight of the normal organ the thyroids have been divided into three groups independent of their sizes:

1. group D, thyroids in which no nodules or other irregularities have been found.
2. group K, nodular thyroids.
3. group of thyroids in which irregularities of all kinds have been found (metastatic tumours, inflammations, etc.) which will not further be discussed.

The curve of life of the thyroids belonging to group D lies lower than that of the non-assorted material, whereas that of the nodular thyroids lies higher. As the greater part of the thyroids belonging to group D weigh less than 30 grammes this weight is taken as the limit beyond which one will have to speak of „goitre”. The inferior limit of the weight of normal thyroids ranges from 12 to 15 grammes.

In chapter IV the nodules in the thyroid gland are discussed, which among the Groningen material seem to occur as often as elsewhere in Holland.

Though some people reckon all nodules in thyroids among the tumours, they have here been divided into two groups:

1. the tumours (adenomata)
2. the „dysplasias” („nodular hyperplasias”).

The „dysplasias“ have not been reckoned among the tumours on account of their conformity in structure and partly also in function with normal thyroid tissue; they have been looked upon as faulty local growths originated under the influence of the stimulus which elsewhere in the organ leads to a normal augmentation of the parenchyma. These dysplasias develop from the proliferating epithelium which forms an abundance of small follicles which at first protrude as discs in the cavity of the parent follicle till at last they wholly fill up the latter.

As these dysplasias do not occur before puberty this supports the opinion that the development of new follicles in the normal thyroid too, can not take place before this period.

The origin of adenomata has been sought in microscopically small germs, in structure and qualities quite similar to the larger adenomatous nodules. From what cells these adenomatous germs develop in their turn is not yet known for certain.

As chance findings during the investigations above-mentioned Chapter V gives a description of peculiar cell-groups about which little is known as yet in literature. They have been looked upon as parathyroidal tissue by *Getzowa* and by *Michaud* but their structure differs so much from that of these little organs that this explanation does not seem very probable. *Ribbert* on the other hand regards these cell-groups as innate adenomatous „anlagen“ while *Bastenie* looks upon them as metaplastically changed thyroideal epithelium. All these explanations however are unsatisfactory.

The cell-groups are always situated in the region of the upper parathyroid glands and therefore it is surmised that they may be of branchial origin, yea even a rest of the ultimobranchial body. This hypothesis is supported by the findings of *Getzowa* who came across these cell-groups in close connection with other cell-groups the branchial origin of which she holds to have been proved. As there is no doubt that these cell-groups are often present in the thyroid gland and as it is very improbable that they should be of a morbid nature the supposition is uttered whether they might not be a normal regularly occurring part of this organ.

In chapter VI the results of some geo-pathological investigations have been communicated. Though in the preceding pages it has been tacitly understood that the material was provided in equal proportions by all parts of the district investigated, now however we must lay stress on the fact that the enlarged thyroids principally come from districts in the South-east of the province of Groningen and in the South and South-east of Drenthe where the soil consists for the greater part of dry peat. In the town of Groningen many persons with small goitres have been found but severe forms do not occur there.

The inhabitants of the alluvial sea-clay areas in the North of Groningen and Friesland as well as the dwellers on diluvial sand soils seldom suffer from goitres; serious cases have not been found among them. It is generally known that the daily absorption of iodine is very large in the sea-clay districts, while the few available data about South-eastern Drenthe point to the fact that the population here gets much less of this stuff. The citizens of the town of Groningen too only get a moderate daily quantum of iodine.

An inquiry about the places of residence of 113 patients who had undergone strumectomy led to the same results. Here a difference was made between:

1. „true” goitre: struma diffusa colloides and struma dysplastica with or without slight toxic symptoms.
2. isolated nodules: adenomata and dysplasias in thyroids of otherwise normal size.
3. struma Basedowiana.

Patients operated upon for „true” goitre come for the greater part from the South and South-east of Drenthe, so from the peat moors.

The dwelling-places of the patients who had a nodule removed or of those suffering from struma Basedowiana are diffusely spread over the whole investigated district. On the Groningen citizens only few strumectomies have been performed, though among the material provided by the post-mortem examinations several slight enlargements of the thyroid have been found.

Is it therefore necessary in an investigation into the frequency of goitre in a certain district to make a difference between diffuse and diffusely nodular enlargements of the thyroid on the one hand, and the presence of nodules in a thyroid of otherwise normal size on the other hand.

ZUSAMMENFASSUNG.

In den ersten drei Kapiteln dieser Inauguraldissertation wird eine Uebersicht des normalen Schilddrüsenbaues und der Aenderungen gegeben, welche dieses Organ im Laufe des Lebens erfährt. Das Material dazu wurde bei den Routine-Sektionen im Pathologisch-Anatomischen Laboratorium in Groningen gesammelt. Es wurden 300 Schilddrüsen von Erwachsenen und 85 von Kindern eingehend untersucht.

Die Meinungsverschiedenheiten über die Normalhistologie der Schilddrüse werden kurz erörtert. Einige Untersucher sind der Auffassung, dass alle Follikel mit einander in Verbindung stehen, andre jedoch, dass alle Bläschen geschlossen seien. Ebenso ist keine Einigkeit erzielt worden in der Frage der Existenz von Zellen, die nicht zur Follikelwand gehören. Es ist daher nicht möglich, sich ein Urteil über die mikroskopische Anatomie dieses Organs zu bilden.

Mittels der Untersuchungen an 85 Kinderschilddrüsen werden die Aenderungen im Bau des Organs von der Geburt bis zum zwanzigsten Lebensjahre dargestellt. Beim Neugeborenen findet man meistens eine massive Schilddrüse, ohne Follikel. Dieses Bild wird sehr wahrscheinlich von der schnell einsetzenden Autolyse vorgetäuscht, da Schilddrüsen, die sofort nach dem Tode fixiert worden sind, ganz entschieden eine follikuläre Struktur besitzen.

Das Normalgewicht einer Neugeborenen-schilddrüse wechselt zwischen 1 und 3 Gramm. Allgemein ist man der Meinung, dass schwerere Schilddrüsen krankhaft vergrössert sind, obgleich viele Autoren erst Gewichte über 6 Gramm dem Kropf zugehörig rechnen. Man soll jedoch daran denken, dass gerade beim Neugeborenen das Schilddrüsengewicht durch eine starke Hyperaemie beträchtlich zunehmen kann. Das Parenchym braucht in diesen Fällen jedoch nicht immer vermehrt zu sein.

Die Zellen des Follikelepithels sind dann und wann auffallend gross. Die Bedeutung dieser grossen Zellen, die auch von Andren bei Kindern gefunden worden sind, ist nicht bekannt.

Nach der Geburt fällt anfänglich das Schilddrüsengewicht ab, aber schon nach kurzer Zeitspanne steigt es bis zum zwanzigsten Lebensjahre fortwährend an. Vom vierten bis zum zwanzigsten Jahre hat das Schilddrüsengewicht in Gramm ungefähr denselben Wert wie das Alter des Kindes in Jahren.

Mit einigen Beispielen wird dargelegt, dass die Art des Schilddrüsenwachstums nicht in jedem Alter dieselbe ist. Vor der Pubertät wächst das Organ hauptsächlich durch eine Vergrösserung schon existierender Follikel. Bilder von Follikelvermehrung durch Teilung

oder durch Abschnürung kleiner Bläschen aus grossen, findet man nur äusserst selten vor dieser Periode.

In Säuglingsschilddrüsen sind ungefähr alle Follikelwandzellen einander gleich, aber schon bald treten Unterschiede auf. Während des Spielalters, in der Pubertät und bei Erwachsenen findet man oft an einer Seite der Follikel sehr hohe Zellen mit dicht an einander gelagerten dunklen Kernen. Es ist höchstwahrscheinlich, dass in diesem sogenannten „Proliferationsepithel“ die Zellvermehrung stattfindet, welche notwendig für das Follikelwachstum ist.

Obgleich die Bläschen während der Pubertät nicht mehr wachsen, erhöht sich das Schilddrüsengewicht dennoch etwas. In den mikroskopischen Schnitten findet man während dieser Periode, und ebenso bei Erwachsenen, oft Bilder, welche darauf deuten, dass eine Abschnürung von kleinen Bläschen aus grossen stattfindet, gerade an der Stelle, wo sich das Proliferationsepithel findet. Die Vermehrung des Schilddrüsengewichtes in der Pubertät muss also hauptsächlich auf die Follikelvermehrung zurückgeführt werden.

Beim Erwachsenen fällt das Schilddrüsengewicht sehr langsam ab, das mittlere Durchschnittsmass der Bläschen nimmt jedoch stark ab. Auch in dieser Periode gibt es eine Abschnürung von kleinen Follikeln aus grossen. Dem Anschein nach kompensiert die Zunahme der Follikelzahl die Abnahme der individuellen Durchschnittsgrösse.

Die Schilddrüse erreicht ihr Höchstgewicht (23,8 Gramm) zwischen dem zwanzigsten und dreissigsten Lebensjahre. Nachher fällt es langsam bis durchschnittlich 18,4 Gramm im hohen Alter ab. Die sogenannte Lebenskurve, die den Gewichtsverlauf in den verschiedenen Lebensperioden bildlich darstellt, befindet sich in Groningen auf derselben Höhe wie in kropfarmen Gebieten.

Die Lebenskurve der Schilddrüsen aus kropfreien Gegenden liegt höher und zeigt manchmal eine Erhöhung während der Pubertät und öfters auch im höchsten Alter. In kropfarmen Gegenden verläuft sie jedoch ohne diese Zacken.

Zwecks Bestimmung des Schilddrüsennormalgewichtes sind die Organe ohne Rücksicht auf ihr Mass, in drei Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe D, Schilddrüsen ohne Knoten oder andre ernsthafte Abweichungen.
2. Gruppe K, die Knoten enthaltenden Schilddrüsen.
3. eine Gruppe Schilddrüsen mit allerhand krankhaften Besonderheiten, wie Entzündungen, Geschwulstmetastasen u.s.w., deren ausführliche Beschreibung hier unterlassen wird.

Die Lebenskurve der Schilddrüsen der D Gruppe liegt niedriger als diejenige des nicht sortierten Materials; die Kurve der knotigen Drüsen jedoch höher.

Da in der D Gruppe die allermeisten Schilddrüsen weniger als 30 Gramm wiegen, wird dieses Gewicht als Höchstmass des normal-grossen Organs bestimmt. Die schwereren sind kropfig vergrössert. Die Untergrenze des Normalgewichtes liegt bei 12 bis 15 Gramm.

Im vierten Kapitel werden die knotigen Schilddrüsen behandelt, die im Groninger Material ungefähr ebenso oft gefunden werden wie anderswo in Holland. Obgleich mehrere Untersucher alle Schilddrüsenknoten den Geschwülsten zurechnen, werden sie hier in zwei Gruppen eingeteilt:

1. die Geschwülste (Adenome)
2. die Dysplasien (noduläre Hyperplasien).

Die Dysplasien werden wegen dem normalen Gewebe entsprechenden Baues und auch teilweise entsprechenden Funktion (gleichzeitige Anwesenheit des Proliferations-epithels und der Abschnürungsvorgänge, jedoch ohne gleichzeitige Kolloidresorption), nicht den Geschwülsten zugerechnet; es liegt hier eine örtliche, fehlerhafte Gewebswucherung vor auf einen Reiz, der anderswo in der Schilddrüse zur normalen Parenchymvermehrung führt.

Die Dysplasien entwickeln sich aus dem Proliferationsepithel, das in stärkerem Masse kleine Bläschen formt, wodurch ein Polster in den „Mutterfollikel“ vorspringt, das ihn zuletzt ganz ausfüllt. Dass diese Dysplasien nicht vor der Pubertät gefunden worden sind, ist eine Stütze für unsre Meinung, dass auch in der normalen Schilddrüse erst während dieser Periode eine Follikelvermehrung stattfinden kann.

Den Ursprung der Adenome suchen wir in mikroskopisch kleinen Keimen, welche in Bau und Eigenschaften gänzlich den grösseren Knoten entsprechen. Aus welchen Zellen diese Adenomkeime ihrerseits entstanden sind, ist noch nicht vollkommen bekannt.

Im fünften Kapitel werden eigentümliche Zellhaufen beschrieben, die während der obengenannten Untersuchungen zufälligerweise angetroffen wurden. In der Literatur ist nur sehr wenig von ihrem Vorkommen bekannt. Sie sind von Getzowa und Michaud als Nebenschilddrüsengewebe beschrieben worden; jedoch unterscheidet sich ihr Bau dermassen von dem eben erwähnten Organ, dass diese Erklärung nicht zutreffend sein kann. Ribbert nimmt an, dass diese Zellhaufen angeborene Adenomkeime sind, Bastenie, dass sie metaplastisch abgeänderte Schilddrüsenepithelien darstellen. All diese Erklärungen können uns jedoch nicht befriedigen.

Die Zellhaufen liegen immer in der Nähe der oberen Nebenschilddrüsen; hierin glauben wir ein Anzeichen ihrer branchiogenen Herkunft zu finden; vielleicht stellen sie sogar einen Rest des ultimobrachialen Körpers dar. Die Befunde Sophie Getzowa's, die diese Zellhaufen in engem Verband mit anderen, deren branchiale Herkunft sie erwiesen erachtet, liegen sah, stützen obige Hypothese.

Da diese Zellhaufen zweifellos oft in der Schilddrüse vorkommen und es sehr unwahrscheinlich ist, dass sie krankhafter Natur sind,

vermuten wir, einen normalen, regelmässig vorkommenden Bestandteil dieses Organes vor uns zu haben.

Im sechsten Kapitel werden die Ergebnisse einiger geopathologischer Untersuchungen mitgeteilt. Obgleich bei den obengenannten Untersuchungen die stillschweigende Annahme vorherrschte, dass das Material von allen Teilen der untersuchten Gegend im gleichen Masse geliefert sei, müssen wir jedoch nun nachdrücklich betonen, dass die vergrösserten Schilddrüsen hauptsächlich aus einer Gegend im Südosten der Provinz Groningen und im Süden und Südosten Drenthes stammen, wo der Boden grösstenteils aus Hochmoor zusammengesetzt ist. In der Stadt Groningen wurden ebenso ziemlich viele Personen mit einer leichten Form von Struma vorgefunden, aber die schwereren Grade fehlen hier. Die Bewohner der alluvialen Meereskleigegend im Norden Groningens und Frieslands haben, ebenso wie diejenigen des diluvialen Sandes, nur selten Kropf; schwere Fälle sind bei ihnen praktisch nicht gefunden worden. Es ist bekannt, dass die tägliche Jodaufnahme in der Meereskleigegend sehr hoch ist; die zur Verfügung stehenden Angaben aus dem Südosten Drenthes deuten auf eine viel kleinere Jodaufnahme. Auch die Einwohner der Stadt Groningen erhalten täglich nur eine mässige Menge Jods.

Untersuchungen der Wohnstätten 113 strumektomierter Patienten führten zum selben Ergebnis. Die Strumen wurden unterschieden in:

1. „echten“ Kropf: Struma diffusa colloidosa und Struma dysplastica, ohne oder mit nur geringen toxischen Erscheinungen;
2. isolierten Knoten: Adenome und Dysplasien, in einer übrigens normalgrossen Schilddrüse.
3. Struma Basedowiana.

Operativ behandelte Kranke mit „echtem“ Kropf wohnen hauptsächlich im Süden und Südosten Drenthes, also in der Hochmoorgegend.

Die Wohnstätten der Patienten, denen ein Knoten entfernt wurde und derjenigen mit einer Struma Basedowiana liegen jedoch diffus zerstreut im ganzen untersuchten Gebiete. Bei Einwohnern der Stadt Groningen sind nur wenige Strumektomien vorgenommen worden, obgleich im Sektionsmaterial mehrere leichte Schilddrüsenvergrösserungen bei ihnen festgestellt wurden.

Es ist also notwendig bei Untersuchungen nach der Strumafrequenz den Unterschied zwischen diffusen und diffus-knotigen Schilddrüsen einerseits und der Anwesenheit von Knoten in einer übrigens normalgrossen Schilddrüse andererseits, zu berücksichtigen.

ALPHABETISCHE LITTERATUURLIJST

- Aschoff, L. Vorträge über Pathologie. Gustav Fischer, Jena, 1925.
id. Zur Anatomie des Kropfes. Bericht über die internationale Kropfkonferenz in Bern (1927), pag. 1.
- Bastenie, P. A. Etude anatomo-clinique et expérimentale des inflammations chroniques et des scléroses du corps thyroïde. Archives internationales de médecine expérimentale, Vol. XII—1 (1937).
- Beins, H. G. Bijdrage tot de kennis der thyreotoxicose. Diss. med., Utrecht 1930.
- Belt, J. A. F. van den. Samenstelling en jodiumgehalte van het voedsel in verband met krop. Diss. med., Amsterdam (1935).
- Brand, B. Vergrooting der schildklier in Nederland. Rapport Centrale Gezondheidsraad, 1917.
- Bruins Slot, W. J. Diagnostiek, behandeling en pathologische anatomie der thyreotoxicosen. Diss. med., Leiden (1932).
- Mac Carrison, R. The aetiology and epidemiology of endemic goiter. Bericht über die internationale Kropfkonferenz in Bern. 1927. pag. 304.
- Clerc, E. Die Schilddrüse im hohen Alter. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 10—1. (1912).
- Costello, R. T. Subclinical adenoma of the pituitary gland. American Journal of Pathology, XII—205 (1936).
- Dogliotti, G. C. en Nizzi-Nuti, G. Thyroid and senescence. Endocrinology, 19—289 (1935).
- Eerland, L. D., Noosten, H. H. en Vos, J. J. Th. met bijdragen van Müller, H. en Van der Horst, G. A. Over struma maligna in Nederlandsch Oost Indië. Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indië, 75—184 (1935).
- Erdheim, J. Ueber einige menschliche Kiemenderivate. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 35—412 (1904).
- Essen, W. van. Over de beteekenis van het voorkomen van lymphoid weefsel in de schildklier bij struma. Diss. med., Utrecht 1932.
- Ewe, H. Ueber die Pathogenese der Proliferationsknospen in der Schilddrüse. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 97—196 (1936).
- Getzowa, S. Ueber die Glandula parathyreoidea, intrathyreoidale Zellhaufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers. Virchows Archiv, 188—181 (1907).
id. Zur Kenntniss des postbranchialen Körpers und der branchialen Kanälchen des Menschen. Virchows Archiv, 205—203 (1911).
- Gloor, H. U. Beitrag zur Kenntniss der Schilddrüse des Neugeborenen. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 34—504 (1926).
- Godwin, M. C. Complex IV in the dog with special emphasis on the relation of the ultimobranchial body to interfollicular cells in the postnatal thyroid. American Journal of Anatomy, 60—299 (1937).
- Goor, W. T. van. Over aangeboren kropgezwellen. Diss. med., Amsterdam (1921).
- Goor maghtigh, N. De menschelijke schildklier in pathologische toestanden. Voordracht Nederlandsche Patholoog-Anatomen Vereeniging, 13-I-1934. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 78—2390 (1934).
- Goor maghtigh, N. en Thomas, F. The functional relations of the human thyroid. American Journal of Pathology, X—713 (1934).

- Hermann, G. en Verdun, P. Persistence des corps postbranchiaux chez l'homme. Comptes rendus de la Société de biologie de Paris, 1899—853.
- Hertzler, A. E. Surgical pathology of the thyroid gland. Philadelphia, J. B. Lippincott Company (1936).
- Hesselberg, C. Die menschliche Schilddrüse in der fötalen Periode und in den ersten sechs Lebensmonaten. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 5—322 (1910).
- Hirsch, O. Beitrag zum Basedowproblem. Deutsches Archiv für klinische Medizin, 168—331 (1930).
- Hoffmann, J. M. Bijdrage tot de kennis van de ontwikkeling en den bouw van de knobbelig vergroote schildklier (struma nodosa) in Nederland. Diss. med., Utrecht (1929).
- Holst, J. Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der endemischen Kröpfe unter besonderer Berücksichtigung der norwegischen Endemien. Bericht über die internationale Kropfkongferenz in Bern (1927), pag. 93.
- Hooogenboom, C. J. J. Klinisch-anatomisch onderzoek over schildklier-vergrooting (krop) in Utrecht en omstreken. Diss. med., Utrecht 1924.
- Hueck, W. Ein Beitrag zur Beurteilung der Knoten in der Schilddrüse. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 174 (1922).
- Hueckel, R. Die Entwicklungsstörungen der Schilddrüse in „Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere“ (Schwalbe—Gruber). III. Teil, XV. Lieferung, 3. Abteilung—578 (1932).
- Iseuschmid, R. Zur Kenntniss der menschlichen Schilddrüse im Kindesalter. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 5—205 (1910).
- Josselin de Jong, R. de. Ueber Kropf in den Niederlanden. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 73—313 (1925).
- id. Ueber den Kropf in den Niederlanden. Bericht über die internationale Kropfkongferenz in Bern, 1927. pag. 119.
- id. De tegenwoordige stand van het kropvraagstuk. Geneeskundige Bladen uit kliniek en laboratorium, 26—87 (1928).
- id. Die pathologische Anatomie der Struma bei Hyperthyreose resp. Morbus Graves-Basedow. 2e Internationale Kropfkongferenz, Bern, 1933.
- Kingsbury, B. F. On the fate of the ultimobranchial body within the human thyroid gland. Anatomical Record, 61—157 (1935).
- id. Ultimobranchial body and thyroid gland in the fetal calf. American Journal of Anatomy, 56—445 (1935).
- Kloppel, F. C. Vergleichende Untersuchungen über Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 49—579 (1910).
- Köster, H. J. Onderzoek over den invloed van besmetting op de schildklier en de beteekenis daarvan voor het ontstaan van krop in Nederland. Diss. med., Utrecht (1929).
- Kooten, H. van. Een geval van struma congenita met een bijzondere voor-geschiedenis. Voordracht. Ned. Path.-Anat. Ver. 9-I-'37. Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde, 81—3209 (1937).
- Korpassy, B. Systematische Untersuchungen über Epithelveränderungen in der weiblichen Brustdrüse in ihren Beziehungen zum Alter des Individuums und zum Krebs der Mamma. Virchows Archiv, 299—793 (1937).
- Kreuzbauer, F. H. Die Thyreoiditis chronica. Ein weiterer Beitrag zur Kenntniss der Riedelschen „eisenharten Struma“. Archiv für klinische Chirurgie, 166—178 (1931).
- „Het Kropvraagstuk in Nederland“. Uitgegeven door den Voorzitter van den Centralen Gezondheidsraad (1933).
- Kucher, I. Die Lebenskurve der Schilddrüse in Oberhessen. Diss. med., Marburg (1933).

- L o e s c h k e, E. Morphologische Untersuchungen über den Bau der normalen und pathologischen Schilddrüse. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allg. Pathol., 98—521 (1937).
- L o e s c h k e, H. Der feinere Bau der Schilddrüse und die sich aus ihm ergebenden Vorstellungen über das Wesen der sog. Proliferationsknospen. Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, 1934—204.
- L u n d e, G. Ein Inland-Kropfgebiet ohne Jodmangel. 2e Internationale Kropfkonferenz, Bern (1933) — 585.
- M a a s, H. H. Onvolwaardig voedsel en krop. Diss. med., Leiden 1933.
- M a r i n e, D. Certain features of the morphologic pathology of endemic goiter. Bericht über die internationale Kropfkonferenz in Bern (1927), pag. 68.
- M e e k e r, L. H. Riedels struma associated with remnants of the postbranchial body. American Journal of Pathology, 1—58 (1925).
- M i c h a ë l, P. R. Heelkundige behandeling der ziekte van Basedow. Geneeskundige bladen uit kliniek en laboratorium, 31—93 (1934).
- M i c h a u d, L. Die Histogenese der Struma nodosa. Virchows Archiv, 186—422 (1906).
- id. Beitrag zur Kenntniss intrathyreoidal gelegener Zellhaufen der Parathyreoidea. Virchows Archiv, 191—63 (1908).
- M o r i t z, A. R. Interacinal epithelium of the thyroid gland. American Journal of Pathology, VII—37 (1931).
- N o l s t T r e n i t é, A. C. Over veelvuldigheid en beteekenis van struma in Weesp en omstreken. Diss. med., Utrecht (1935).
- N o n i d e z, J. N. The "parenchymatous" cells of Baber, the "protoplasma-reichen Zellen" of Hürthle and the "parafollicular" cells of the mammalian thyroid. Anatomical record, 56—131 (1933).
- N o o r d e n b o s, W. Laterale aberreerende schildkliergezwellen. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 78—2578 (1934).
- O c a, M. d e. Das histologische Bild der japanischen Schilddrüse als Norm. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 85—333 (1930).
- O k k e l s, H. La glande thyroïde. Actualités scientifiques et industrielles, 407. Paris, 1936. Hermann & Cie.
- O r a t o r, V. e n S c h l e u s s i n g, H. Schilddrüse und Kropf am Niederrhein. Gustav Fischer, Jena, 1931.
- P o l a k D a n i e l s, L. Over het Basedowcomplex. Geneeskundige bladen uit kliniek en laboratorium, 31—60 (1934).
- P u l a s k i, A. Vergleichende Untersuchungen an fötalen Schilddrüsen aus Hamburg und Bern. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 38—29 (1929).
- R e i s t, A. Ueber chronische Thyreoiditis. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 28—144 (1922).
- R e i t h, J. F. De prophylaxis van endemische struma in de jaren 1931—1936. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 80—5665 (1936).
- R i b b e r t, H. Das Adenom der Schilddrüse. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 18—55 (1916).
- R i e n h o f f, W. F. Gross and normal structure of thyroid gland in man. Contributions to embryology No. 123. Publication No. 407 of the Carnegie Institute of Washington, pag. 97—123, June 1930.
- id. Diseases of the thyroid gland, in Dean Lewis: Practice of surgery, VI (1936).
- S a l l s t r ö m, T. h. Vorkommen und Verbreitung der Thyreotoxikose in Schweden. Diss. med., Stockholm 1935. Klara Civiltryckeri A.B.
- S a n d e r s o n - D a m b e r g, E. Die Schilddrüsen vom 15—25. Lebensjahr aus der Norddeutschen Ebene und Küstengegend, sowie aus Bern. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 6—312 (1911).
- S c h a e r, H. Vergleichende Untersuchungen an Schilddrüsen zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 36—249 (1928).

- S c h a p e r, A. en C o h e n, C. Beiträge zur Analyse des tierischen Wachstums. II. Teil. Ueber zellproliferatorische Wachstumszentren und deren Beziehungen zur Regeneration und Geschwülstbildung. Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen, 19–348 (1905).
- S c h i l d e r, P. Ueber Missbildungen der Schilddrüse. Virchows Archiv, 203–246 (1911).
- S c h m e l l i n g, J. W. Over de normale en vergroote schildklier gedurende de embryonale ontwikkeling, bij den pasgeborene en bij het jonge kind in Nederland. Diss. med., Utrecht (1934).
- S c h n e i d e r, E. Klinische und experimentelle Untersuchungen zum Problem des Kropfes und der Basedowschen Krankheit. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 236–391 (1932).
- S t u b e n r a u c h, L. v o n. Beitrag zur Kenntniss der Schilddrüsenbefunde beim erworbenen Myxoedem. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 92–499 (1934).
- T a n a b e, H. Experimenteller Beitrag zur Aetiologie des Kropfes. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 73–415 (1925).
- T h o m a s, F. Le poids de la glande thyroïde dans la basse Belgique. Comptes rendus de la Société de biologie, 1933–217.
- V o s, J. J. T h. Voorstaandersklier en ouderdom. Diss. med., Utrecht (1921).
id. Pathologisch anatomisch onderzoek van kropgezwollen uit de residentie Kediri, geopereerd door Dr. L. D. Eerland te Parea. Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indië, 23–1411 (1933).
- W e g e l i n, C. „Schilddrüse“, in „Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“. (Henke-Lubarsch), VIII.
- W e l l e r, G. L. Development of the parathyroid and thymus glands in man. Contributions to embryology No. 141. Publication No. 443 of the Carnegie Institute of Washington. Page 93–139 (1933).
- Z e c h e l, G. Follicular destruction in the normal thyroid of the dog. Surgery Gynecology and Obstetrics, Vol. LII–228 (1931).
id. Experimental regeneration of the thyroid gland. Surgery, Gynecology and Obstetrics. Vol. LIII–12 (1931).
id. Cellular studies on the thyroid gland. Surgery, Gynecology and Obstetrics, Vol. LIV–1 (1932).
id. Observations on the follicular cycle and on the presence of the "macro-thyrocite" in the human thyroid. Anatomical Record, 56–119 (1933).
-

